

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ VE YENİLİKÇİ UYGULAMALAR 2. CİLT



EDİTÖRLER

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



9786258513349

DOI: 10.5281/zenodo.18107136

**Sağlık Bilimleri Alanında
Araştırma Yöntemleri ve Yenilikçi
Uygulamalar**

2. 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
978-625-8513-34-9

©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	9
Stronsiyumun Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi Handan Mert	
BÖLÜM 2	17
İmplant Üstü Protezlerde Ölçü Alımında Kullanılan Teknikler ve Doğrulukları Etem Tayfun Gökşen	
BÖLÜM 3	29
Lityumun Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi Leyla Mis	
BÖLÜM 4	39
Uyuşturucu Kontaminasyonunun Ekolojiden Gündelik Yaşama Yayılımı Göksun Demirel	
BÖLÜM 5	55
Balık Beslemede Sürdürülebilirlik: İklim Adaptasyonu ve Çevresel Etki Analizi Oğuz Koray Bacaksız	
BÖLÜM 6	73
Türkiye’de ve Dünya’da Sağlık Turizmi Politikaları ve Uygulamaları Fuat Yalman & Murat Bayat	
BÖLÜM 7	99
Dental Cam İyonomer Simanların Temel Yapısı ve Modifiye Edilmiş Türlerinin Biyoaktif Davranışları Şeyda Saçan	
BÖLÜM 8	115
Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Periferik Arter Hastalığına Yaklaşım Ayşen Mert & Gamze Dur & Sümeyye Bostan	
BÖLÜM 9	131
Yaşlılıkta Uyku Bozuklukları: Etiyolojik Mekanizmalar, Klinik Sonuçlar ve Müdahale Stratejileri İlknur Karakaya & Songül Demir	

BÖLÜM 10.....	155
Balıklarda <i>Aeromonas salmonicida</i> ve <i>Aeromona hydrophila</i> Enfeksiyonları	
Belgin Sırıken	
BÖLÜM 11.....	175
Kalp Cerrahisi Hastalarında Kinezyofobi ve Hemşirelik Bakımı	
Nurcan Boyacıoğlu	
BÖLÜM 12.....	187
Yaşlı Bireylerde Teknoloji ve Hemşirelik	
Hande Arıcı Türk	
BÖLÜM 13.....	197
Kolloidal Gümüşün Tanımı, Toksikokinetiği ve Sağlık Üzerine Etkileri	
Leyla Mis	
BÖLÜM 13.....	207
Ortognatik Cerrahide Duygudurum ve Psikososyal Sonuçlar	
Ayça Üstdal Güney	
BÖLÜM 14.....	217
Birlikte Oluşan Ruhsal Bozukluklar: Psikiyatri Hemşireliği Odağında Güncel ve Entegre Bakım Yaklaşımları	
Elif Oral	
BÖLÜM 15.....	263
Engelli Bireylerde Menstruasyon Sürecinde Bakım Gereksinimleri, Karşılaşılan Güçlükler ve Ailenin Rolü	
Arzu Karakaya & Meryem Koçuş	
BÖLÜM 16.....	273
Koyunlarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi	
Buket Tekin & Mehmet Faruk Aydın	
BÖLÜM 17.....	299
Propolis ve Diş Hekimliği Uygulamaları	
Kübra Songül Bozan & Kader Tatar & Gönül Dinç	
BÖLÜM 18.....	319
Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Klinikteki Kullanımları	
Eda Yılmaz & Ayşe Bozkurt	

BÖLÜM 19	331
Tele-Sağlık Uygulamalarının Hasta ve Çalışan Perspektifinden Değerlendirilmesi	
Fatih Durur	
BÖLÜM 20	347
Multitравmalı Hastaya Hastane Öncesi ve Acil Serviste Kanıta Dayalı Yaklaşım	
Halise Çınar & Büşra Şahin	
BÖLÜM 21	355
Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım	
Halise Çınar & Büşra Şahin	
BÖLÜM 22	365
Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Biyoaktif Materyaller	
Ceylan Çağıl Ertuğrul	
BÖLÜM 23	381
Doğumsal Özellikler, Erken Çocukluk Çağı Hastalıkları ve Antibiyotik Kullanımı ile Molar İnsizör Hipomineralizasyonu İlişkisi	
Ceylan Çağıl Ertuğrul	
BÖLÜM 24	395
Doğum Ağrısı Yönetiminde Sanal Gerçeklik ve Metaverse Uygulamaları: Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi Temelli Bir Yaklaşım	
Remziye Gültepe	
BÖLÜM 25	407
Benzimidazol Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri ve QSAR Çalışmaları	
Ahmet Buğra Aksel & İnci Selin Doğan	
BÖLÜM 25	423
Adipoz Doku Disfonksiyonu ve Kanser Gelişimi: Metabolik, İnflamatuar ve İmmün Mekanizmalar	
Cansu Özbayer & Emine Yağcı	

BÖLÜM 26	451
Doğadan Sentetiğe Oyunağın Evrimi: Ağır Metaller, Endokrin Bozucular ve Çocuk Gelişimi	
Selim Tosun	
BÖLÜM 27	475
Çocukluk Döneminde Eko-Kaygı: Gelişimsel Etkiler ve Baş Etme Stratejileri	
Selim Tosun	
BÖLÜM 28	493
Algoloji Uygulamalarında Ultrason Rehberli Eklem Enjeksiyonları: Güncel Yaklaşım ve Klinik İpuçları	
Birzat Emre Gölboyu	
BÖLÜM 29	505
Günöbirlik Anesteziye Deksmetomidin	
Funda Arun	
BÖLÜM 30	519
Çocuk ve Adölesanlarda Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu ve Beslenme Yaklaşımı	
Hülya Yılmaz	
BÖLÜM 32	531
Tip 1 Diyabet ve Beslenme Yönetimi	
Hülya Yılmaz	
BÖLÜM 33	545
Hemşirelikte Malpraktis	
Arife Çakın	
BÖLÜM 34	559
Çocuklarda Dil İtimi: Etkileri, Tanısı ve Tedavi Yaklaşımları	
Esra Mercan Çatma & Merve Candan	
BÖLÜM 35	571
Yeniden Kök Kanal Tedavisine Dair: Kanal Boyu Tespitinden Dolu Bir Güncelleme	
Adem Altın & Merve Yeniçeri Özata	

BÖLÜM 36	607
Lipit Damlacıkları ve Perilipin Proteinleri: Oksidatif Stres ve Metabolik Adaptasyonun Fizyolojik Düzenlenmesi	
Seyhan Taşkın	
BÖLÜM 37	621
Çocuklarda Tütün ve Tütün Ürünü Kullanımı: Küresel Bir Halk Sağlığı Sorunu	
Hüseyin Alperen Güldiken & Dilek Öztaş & Salih Mollahaliloğlu	
BÖLÜM 38	637
Embriyoloji Laboratuvarlarında Eksozomların Değerlendirilmesi	
Özcan Budak	
BÖLÜM 39	647
İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine Bağlı Tiroid Disfonksiyonları	
Merve Aslan	
BÖLÜM 40	655
Kanatlılar ve Memelilerde Sinir Sistemi Anatomisinin Karşılaştırmalı İncelenmesi	
Mehmet Can & Mustafa Korkmaz	
BÖLÜM 41	669
Bitkisel Ekstraktların Nosema Kontrolünde Kullanımı: Sürdürülebilir Arıcılık Yaklaşımları	
İmran Garip	
BÖLÜM 42	693
Rose Bengal'in Veteriner Hekimliğinde Kullanımı	
İmran Garip	
BÖLÜM 43	709
Acil Servis Hemşireliğinde Klinik, Etik ve Teknolojik Yaklaşımlar	
Ayşe Fatma Topal & Aziz Aksoy	
BÖLÜM 44	727
Skuamöz Hücreli Karsinom: Ayrıcı Tanısı, İntraoral Bulguları ve Tedavi Protokolleri	
Nesrin Buse Barın	

BÖLÜM 44.....	745

Yenidoğan Sarılığı

Ümit Ayşe Tandırıcıoğlu

BÖLÜM 44.....	755

Hemoreoji ve Polimorfonükleer Lökositler'in Deformabilite Özelliğine

Nitrik Oksit'in Etkileri

Faruk Metin Çomu

BÖLÜM 1

Stronsiyumun Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi

Handan Mert¹

¹ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, ORCID:0000-0001-9827-7996

Giriş:

Stronsiyum, periyodik tabloda toprak alkali metaller grubunda yer alan, doğada yaygın olarak bulunan ve çevresel kaynaklar aracılığıyla insanlara düşük düzeylerde maruz kalınabilen bir elementtir. Toprak, yer altı suları ve bazı gıdalarda doğal olarak bulunmakta olup, insan maruziyeti esas olarak diyet ve içme suyu yoluyla gerçekleşmektedir. Normal beslenme koşullarında stronsiyum alımı genellikle düşük düzeylerde seyretmekte; buna karşın, bu elementin insan beslenmesi açısından esansiyel bir mineral olduğuna dair bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır (ATSDR, 2004; Health Canada, 2018).

1990'lı yıllardan itibaren stronsiyumun kalsiyuma kimyasal benzerliği, özellikle kemik metabolizması üzerindeki etkileri açısından ilgi çekmiş; bu durum, farmakolojik dozlarda kullanılan stronsiyum ranelat ile ilişkilendirilen klinik gözlemlerin de etkisiyle, stronsiyumun takviye edici gıdalarda yer almaya başlamasına zemin hazırlamıştır. Bununla birlikte, bu kullanım eğilimi gıda takviyeleri açısından güvenilirlik, uzun dönem maruziyet ve doz-yanıt ilişkileri bakımından önemli belirsizlikleri beraberinde getirmiş; ulusal ve uluslararası düzenleyici otoritelerin dikkatini çekmiştir (EMA, 2014; EFSA, 2009).

1. Kimyasal Yapısı ve Biyolojik Davranışları:

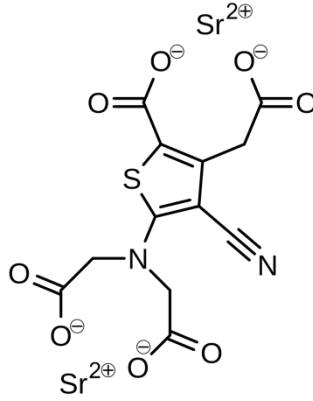
Stronsiyum (Sr), atom numarası 38 olan ve biyolojik sistemlerde çoğunlukla iki değerlikli katyon (Sr^{2+}) formunda bulunan bir elementtir. Kimyasal özellikleri bakımından kalsiyuma yüksek derecede benzerlik göstermekte; bu benzerlik, stronsiyumun biyolojik sistemlerde kalsiyumla aynı taşıma ve bağlanma mekanizmalarını kullanabilmesine neden olmaktadır. Emilim sonrası stronsiyumun önemli bir bölümü kemik ve diş dokusunda birikirken, geri kalan kısmı esas olarak böbrekler yoluyla atılmaktadır (ATSDR, 2004).

Stronsiyumun biyolojik etkileri; kimyasal formu, maruziyet dozu ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, bu element fizyolojik bir gereklilik olarak tanımlanmamış olup, kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin beslenme veya takviye edici gıda bağlamında **kanıtlanmış bir fayda sağladığına dair yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır** (ATSDR, 2004; WHO/IPCS, 2010).

2. Stronsiyumun Kimyasal Formları ve Kullanım Alanları:

Takviye edici gıdalarda stronsiyum genellikle stronsiyum sitrat ($Sr_3(C_6H_5O_7)_2$), stronsiyum karbonat ($SrCO_3$), stronsiyum klorür ($SrCl_2$) veya daha sınırlı olmak üzere stronsiyum L-laktat ($Sr(C_3H_5O_3)_2$; yeni geliştirilmiş, klinik ve düzenleyici değerlendirmesi henüz sınırlı bir form) gibi suda çözünebilen tuzlar halinde bulunmaktadır (EFSA, 2009; Nelson ve ark., 2025). Buna karşılık, stronsiyumun **stronsiyum ranelat** formu (Şekil-1), beslenme veya takviye edici gıda bağlamında değil, farmakolojik dozlarda osteoporoz tedavisi amacıyla geliştirilmiş bir tıbbi ürün olarak kullanılmıştır. Takviye edici gıdalarda

yer alan stronsiyum tuzları ile stronsiyum ranelat arasında kimyasal yapı, doz düzeyi, etki mekanizması ve risk profili açısından temel farklılıklar bulunmaktadır. Bununla birlikte, stronsiyum ranelat ile ilişkili klinik deneyimler, stronsiyumun kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin doza ve kimyasal forma yüksek derecede bağımlı olduğunu göstermesi açısından dolaylı bir referans noktası oluşturmaktadır. Bu formlar, özellikle “kemik sağlığını destekleyici” veya “kemik yoğunluğunu artırıcı” gibi sağlık beyanlarıyla pazarlanan ürünlerde yer almakta; ancak biyoyararlanım, vücutta dağılım ve uzun dönem toksikolojik profile ilişkin verilerin sınırlı olması, güvenli kullanım sınırlarının belirlenmesini güçleştirmektedir (EFSA, 2009).



Şekil-1: Stronsiyum ranelatın kimyasal yapısı

Farmakolojik bağlamda stronsiyum, osteoporoz tedavisinde stronsiyum ranelat formunda kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu bileşiğin venöz tromboembolizm ve ciddi kardiyovasküler advers etkilerle ilişkilendirilmesi nedeniyle kullanımı Avrupa İlaç Ajansı tarafından önemli ölçüde kısıtlanmıştır (EMA, 2014). Stronsiyum ranelatın farmakolojik etki mekanizması ve risk profili, takviye edici gıdalarda kullanılan stronsiyum tuzları ile doğrudan karşılaştırılmaz ve beslenme bağlamında genelleştirilemez.

3. Takviye Edici Gıdalarda Kullanım ve Maruziyet:

Takviye edici gıdalarda yer alan stronsiyum miktarlarının, normal diyetle alınan günlük stronsiyum düzeylerinin belirgin biçimde üzerine çıkabildiği; bu durumun fizyolojik maruziyet ile takviyeler yoluyla oluşan maruziyet arasında nicel ve nitel açıdan anlamlı bir fark yarattığı bildirilmektedir (Health Canada, 2018). Özellikle uzun süreli ve kontrolsüz kullanım senaryolarında bu artmış maruziyet, güvenlik açısından kaygı oluşturmaktadır.

Stronsiyumun kalsiyum metabolizması ile rekabet eden biyokimyasal özellikleri dikkate alındığında, yüksek dozlu ve kronik oral maruziyetin kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği; bu etkilerin yaş, maruziyet süresi ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak artabileceği belirtilmektedir

(ATSDR, 2004; WHO/IPCS, 2010). EFSA tarafından yapılan değerlendirmelerde, takviye edici gıdalarda stronsiyum kaynağı olarak sunulan bileşiklere ilişkin sunulan toksikolojik ve biyoyararlanım verilerinin güvenilirlik değerlendirmesi için yetersiz olduğu açıkça ifade edilmiştir (EFSA, 2009).

4. Toksikolojik Özellikler – Klinik ve Metodolojik Sınırlar:

Takviye edici gıdalar yoluyla stronsiyum alımına ilişkin klinik veriler incelendiğinde, özellikle stronsiyum sitrat ve stronsiyum klorür gibi oral formların kemik metabolizması üzerindeki etkilerine dair bulguların heterojen nitelikte olduğu ve sonuçların klinik açıdan tutarlı biçimde yorumlanmasını güçleştirdiği görülmektedir. Çok bileşenli veya kısa süreli klinik çalışmalar, kemik mineral yoğunluğu ve bazı kemik döngüsü belirteçlerinde değişiklikler bildirmiş olsa da, bu etkilerin stronsiyuma özgü olup olmadığı net biçimde ortaya konamamıştır. Ayrıca, stronsiyumun kemikte kalsiyumun yerini almasına bağlı olarak çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ölçümlerinde kemik mineral yoğunluğunun olduğundan yüksek saptanmasına yol açabilen metodolojik yanlışlıklar, literatürde özellikle DXA temelli ölçümler bağlamında ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Bu durum, takviye edici gıdalarla elde edilen kemik mineral yoğunluğu artışlarının gerçek biyolojik kazanımı yansıtır yansıtmadığı konusunda ciddi belirsizlikler yaratmakta ve klinik sonuçların dikkatle yorumlanmasını gerekli kılmaktadır (Blake & Fogelman, 2007; Nielsen, 2004; Maria ve ark., 2017). Bu çerçevede, stronsiyum içeren takviyelerin etkinlik ve güvenliliğine ilişkin değerlendirmelerin, ölçüm yanlışlıkları ve metodolojik sınırlılıklar dikkate alınarak yapılması gerektiği kabul edilmektedir.

Son yıllarda yayımlanan kapsamlı derleme çalışmaları, stronsiyumun inflamasyon ve bazı non-bulaşıcı hastalıklarla ilişkili biyolojik yollar üzerinde etkiler gösterebileceğini düşündüren deneysel ve gözlemsel veriler bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu etkilerin büyük ölçüde deneysel ve mekanistik düzeyde kaldığı; klinik açıdan nedensel ilişkileri ortaya koyan, uzun süreli ve kontrollü insan çalışmalarının sınırlı olduğu vurgulanmaktadır. Mevcut veriler, stronsiyumun biyolojik etkilerinin doza, kimyasal forma ve maruziyet süresine yüksek derecede bağımlı olduğunu; özellikle takviye edici gıdalar yoluyla ortaya çıkabilecek yüksek ve uzun süreli maruziyet senaryolarında potansiyel faydaların yanı sıra kemik, kardiyovasküler sistem ve mineral dengesi üzerindeki olası risklerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda, güncel literatür stronsiyumun takviye edici gıdalarda kullanımının, güvenilirlik açısından net biçimde tanımlanmış sınırlar bulunmadığı sürece ihtiyatlılık ilkesi çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (Ru ve ark., 2024).

Stronsiyumun toksikolojik etkileri, özellikle yüksek doz ve uzun süreli maruziyet durumlarında belirgin hâle gelmektedir. Kalsiyum metabolizması ile rekabet etmesi nedeniyle aşırı stronsiyum alımının kemik mineralizasyonunu

olumsuz etkileyebileceği; özellikle çocuklar, ergenler ve büyüme çağındaki bireylerde kemik gelişiminde bozulmalara yol açabileceği bildirilmiştir (ATSDR, 2004; Health Canada, 2018). ABD Çevre Koruma Ajansı (U.S. EPA) tarafından hazırlanan sağlık etkileri değerlendirmelerinde de stronsiyumun oral maruziyet sonrası özellikle çocuklar açısından artmış bir hassasiyet oluşturduğu ve bu nedenle risk değerlendirmelerinde ihtiyatlılık ilkesinin esas alınması gerektiği vurgulanmaktadır (U.S. EPA, 2014). ATSDR değerlendirmeleri ayrıca, stronsiyumun başlıca atılım yolunun böbrekler olması nedeniyle böbrek fonksiyonları bozulmuş bireylerde vücutta birikim riskinin artabileceğine dikkat çekmektedir (ATSDR, 2004).

Stronsiyum sitrat kullanımına bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda artış saptanan bir vaka raporunda, bu artışın gerçek bir kemik kazanımını mı yoksa ölçümsel bir artefaktı mı yansıttığı tartışılmıştır. Yazarlar, stronsiyumun kalsiyuma kıyasla daha yüksek atomik numaraya sahip olması nedeniyle DXA ölçümlerinde kemik mineral yoğunluğunu olduğundan yüksek gösterebileceğini ve bu nedenle stronsiyum içeren takviyelerle elde edilen BMD artışlarının klinik olarak dikkatle yorumlanması gerektiğini vurgulamıştır (Mirza ve ark., 2016).

5.Uluslararası Mevzuatlar ve Risk Yönetimi Yaklaşımları:

Stronsiyum için gıda takviyeleri bağlamında güvenli bir üst alım düzeyi (UL) uluslararası düzeyde tanımlanmamıştır. Avrupa Birliği'nde stronsiyum, takviye edici gıdalarda kullanımı açıkça izin verilen mineraller listesinde yer almamakta; EFSA, bu elementin beslenme açısından esansiyel olmadığını ve güvenli kullanımının yeterli verilerle ortaya konmadığını belirtmektedir (EFSA, 2009). Benzer şekilde, Kanada ve diğer ülkelerde de stronsiyumun takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik **ihtiyatlı ve kısıtlayıcı düzenleyici yaklaşımlar** benimsenmiştir (Health Canada, 2018).

WHO bünyesinde hazırlanan IPCS ve CICAD değerlendirmelerinde de stronsiyumun beslenme açısından gerekli olmadığı vurgulanmakta; özellikle uzun süreli ve yüksek düzeyli maruziyet senaryolarında hassas popülasyonların korunmasının önceliklendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (WHO/IPCS, 2010).

6.Tüketicinin Korunması ve Sağlık Beyanları:

Stronsiyum içeren takviye edici gıdaların pazarlanmasında sıklıkla kullanılan “doğal”, “kemik güçlendirici” veya “osteoporozu önleyici” gibi ifadeler, çoğu zaman yeterli bilimsel kanıtla desteklenmemekte ve tüketicilerde stronsiyumun beslenme açısından gerekli veya güvenli olduğu yönünde **yanıltıcı bir algı** oluşturabilmektedir. Uluslararası otoriteler, bu tür sağlık beyanlarının bilimsel olarak doğrulanmadığını ve tüketicinin korunması açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini açıkça belirtmektedir (EFSA, 2009; WHO/IPCS, 2010).

7.Genel Değerlendirme ve Sonuç:

Stronsiyumun çevresel kaynaklar yoluyla iz düzeylerde alınması, bu elementin gıda veya takviye edici gıdalarda bilinçli ve sürekli kullanımını bilimsel veya halk sağlığı açısından haklı kılmamaktadır. Güvenli bir üst alım düzeyinin tanımlanamamış olması, uzun dönem maruziyet verilerinin sınırlılığı ve özellikle hassas popülasyonlar açısından potansiyel risklerin varlığı, stronsiyumun takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik ihtiyatlı, kısıtlayıcı ve önleyici düzenlemeleri gerekli kılmaktadır.

Buna ek olarak, stronsiyumun farklı kimyasal formlarının biyoyararlanımı ve toksikolojik profiline ilişkin belirsizlikler, risklerin öngörülmesini güçleştirmekte; bu durum, gıda güvenliği bağlamında kabul edilebilir risk sınırlarının tanımlanmasını daha da karmaşık hale getirmektedir. Özellikle takviye edici gıdalar yoluyla kontrolsüz ve uzun süreli maruziyet olasılığı, fizyolojik maruziyet düzeylerinden belirgin biçimde sapma yaratmakta ve maruziyetin bireysel tercihlere bırakılması durumunda halk sağlığı açısından öngörülemeyen sonuçlar doğurabilmektedir. Bu çerçevede, stronsiyumun takviyelerde kullanımının sınırlandırılması veya yasaklanması; yalnızca mevcut toksikolojik bulgularla değil, aynı zamanda belirsizliklerin yönetilmesi, hassas grupların korunması ve tüketicinin yanıltıcı sağlık beyanlarına karşı korunması gerekliliğiyle de uyumlu, orantılı ve bilimsel temelli bir risk yönetimi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça:

- Argonne National Laboratory. (2001). *Human health fact sheet: Strontium*. U.S. Department of Energy.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). (2004). *Toxicological profile for strontium* (U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service).
- European Medicines Agency. (2014). *EPAR summary for the public: Protelos (strontium ranelate)* (EMA/139813/2014; EMEA/H/C/000560).
- European Food Safety Authority. (2009). *Inability to assess the safety of strontium-enriched yeast added for nutritional purposes as a source of strontium in food supplements and the bioavailability of strontium from this source, based on the supporting dossier*. **EFSA Journal**, 7(9), 1230.
- Health Canada. (2018). *Strontium in drinking water: Guideline technical document for public consultation*. Government of Canada.
- Turzańska, K., Tomczyk-Warunek, A., Dobrzyński, M., Jarzębski, M., Patryn, R., Niezbecka-Zajac, J., Wojciechowska, M., Mela, A., & Zarębska-Mróz, A. (2023). *Strontium ranelate and strontium chloride supplementation influence on bone microarchitecture and bone turnover markers—A preliminary study*. **Nutrients**, 16(1), 91.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2014). *Health effects support document for strontium* (EPA Document No. 820-P-14-001). Office of Water.
- Mirza, F. S., Azim, S., & Bhargava, A. (2016). *Change in bone mineral density with strontium citrate: An illusion or reality*. **Journal of Nutritional Health & Food Science**, 4(4), 1–4.
- Nelson, D. J., Sanoshy, K., Mah, E., & Biofortis Innovation Services Team. (2025). *A clinical study to assess the safety and pharmacokinetics of orally administered strontium L-lactate in healthy adults* [Preprint]. medRxiv.
- Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM). (2017). *Risk assessment of radioactive contamination of food and feed following a nuclear accident* (VKM Report 2017:25). VKM.
- Ru, X., et al. (2024). *Microelement strontium and human health: Comprehensive analysis of the role in inflammation and non-communicable diseases*. **Frontiers in Chemistry**, 12, 1367395.
- <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1077/strontium> (Erişim Tarihi 14.12.2025)
- World Health Organization. (2010). *Strontium and strontium compounds* (Concise International Chemical Assessment Document No. 77). WHO Press.

- Blake, G. M., & Fogelman, I. (2007). *The effect of bone strontium on BMD measurements*. **Osteoporosis International**, **18**, 151–162. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0238-7>
- Nielsen, S. P. (2004). *The biological role of strontium*. **Bone**, **35**(3), 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.04.026>
- Maria, S., Swanson, M. H., Enderby, L. T., D’Amico, F., Enderby, B., Samsonraj, R. M., Dudakovic, A., van Wijnen, A. J., & Witt-Enderby, P. A. (2017). *Melatonin-micronutrients osteopenia treatment study (MOTS)*. **Aging (Albany NY)**, **9**(1), 256–285.
- Ru, X., Yang, L., Shen, G., Wang, K., Xu, Z., Bian, W., Zhu, W., & Guo, Y. (2024). *Microelement strontium and human health: Comprehensive analysis of the role in inflammation and non-communicable diseases*. **Frontiers in Chemistry**, **12**, 1367395.

BÖLÜM 2

İmplant Üstü Protezlerde Ölçü Alımında Kullanılan Teknikler ve Doğrulukları

Etem Tayfun Gökşen¹

¹ Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/Diyarbakır
Orcid: 0009-0005-6528-5355

Giriş:

Son yıllarda dental implant tedavisi dişlerin yerini alabilecek en ideal tedavi seçeneklerinden birisidir. Hastaların implant destekli protezlerle çiğneme etkinliği, restorasyona uyumu ve tedavi başarısı artar (1). İmplant destekli restorasyonların pasif uyumu tedavide başarı açısından en önemli kriterdir (2). Pasif uyum sağlamanın yolu protezin teslimiyle çevre dokulara ve protez araçlarına statik bir kuvvet uygulamamasıdır. Pasif uyumlu ideal restorasyonlar, doğru ölçü yöntemi ve malzemeye ölçü alınması ve ağız içi anatomik yapıların dental modele doğru olarak transfer edilmesiyle mümkündür (3). Ölçü aşamasında ortaya çıkabilecek hatalar nedeniyle implant komponentleri ile protetik restorasyon arasında pasif uyumun ideal olarak sağlanamaması, mekanik ve biyolojik komplikasyonların oluşmasına sebep olabilmektedir. Bu çeşitli komplikasyonlara örnekler; vida gevşemesi ve vida kırığı gibi mekanik sorunların yanı sıra osseointegrasyon kaybı ve implant kırığı verilebilir. Vida gevşemesi, klinikte en yaygın görülen mekanik komplikasyonlardan biri olup, zaman geçtikçe implant stabilitesinin azalmasına ve implant ya da vidanın kırığına neden olabilmektedir. Bu sonuç, genellikle protezin tamirini veya en baştan yapılmasını gerektirmektedir. Biyolojik komplikasyonlar ise sıklıkla yumuşak ve sert dokuların olumsuz reaksiyonlarıyla ilişkilidir ve ana etiyolojik faktör olarak plak birikimi gösterilmektedir (4, 5). Klinik olarak kabul edilebilir pasif uyum gösteren ana modellerin üretilmesi amacıyla farklı ölçü teknikleri ve çeşitli ölçü materyalleri tanımlanmıştır. İmplant seviyesinde kullanılan ölçü yöntemleri genel olarak geleneksel ve dijital olarak iki ana grupta tanımlanmaktadır. Geleneksel ölçü tekniklerine bakıldığında kapalı kaşık (indirekt), açık kaşık (direkt) veya splintli ölçü teknikleri yer almaktadır. Bunların arasından en sık tercih edilen ölçü materyalleri polietir ve polivinil siloksandır (6). Geleneksel yaklaşımların ilerisinde, yeni teknolojik gelişmeler; klinik iş akışını kolaylaştırmak ve geleneksel ölçü yöntemlerine bağlı hassasiyet sınırlamalarını minimuma indirmek amacıyla intraoral tarayıcılar gibi optik sistemlerin kullanımını gündemde yerini korumaktadır (7).

GELENEKSEL ÖLÇÜ YÖNTEMLERİ

Kapalı Kaşık (İndirek) Ölçü Yöntemi

Kapalı kaşık ölçü yönteminde, implanta vidalanan ve üretici firmaya göre değişkenlik gösterebilen ölçü kopingleri kullanılmaktadır. Bu ölçü yönteminde genellikle fabrikasyon ölçü kaşıkları kullanılmaktadır (8). Ölçü alma aşaması tamamlandıktan sonra, ölçü kaşığı ağız içerisinden uzaklaştırılır; sonrasında ölçü kopingleri ağızdan çıkarılarak uygun implant analoguna takılır ve tekrar ölçü materyali içerisine yerleştirilir (9). İndirekt yöntem olarak bilinen bu yöntemin,

direkt(açık kaşık) tekniğe kıyasla avantajları arasında, uygulanmasının daha pratik olması, direkt yöntemde ölçü kopinglerinin gevşetilmesi sırasında ortaya çıkabilecek vida gevşemesi dezavantajının bulunmaması ve ölçü kopingi ile implant analogunun ağız dışında birleştirilip ölçüye yerleştirilmesi sayılabilir. Bunların yanısıra, ölçü kopinglerinin ölçü materyali içerisine yeniden yerleştirilmesi aşamasında konumlama hatalarının olabilmesi, fabrikasyon kaşık kullanımıyla ölçü materyali kalınlığının homojen yayılımının sağlanamaması ve implantların açılı yerleştirildiği vakalarda ölçü kaşığının ağızdan çıkarılması esnasında ölçü materyalinde deformasyon meydana gelme olasılığı, bu indirekt yöntemin dezavantajları arasında bulunmaktadır (9-11).

Açık Kaşık (Direk) Ölçü Yöntemi

Bu ölçü yönteminde, ölçü kopinglerine ağız dışından erişmek ve görünür olabilmesi amacıyla ölçü kaşığı üzerinde çap ve genişliği uygun delikler açılmaktadır. Delik boyutlarının doğru konum ve şekilde planlanması önemlidir. Aşırı geniş hazırlanan ölçü kaşığı delikleri ölçü materyalinin çevre dokulara basınç uygulamasını azaltabilir (9). Ölçü alma aşamasında öncelikle ilk ölçü alınmakta ve elde edilen model üzerinden kişisel ölçü kaşığı hazırlanmaktadır. Kişisel kaşık kullanılarak alınan daimi ölçü ağızda sertleştikten sonra, ölçü kopinglerine ait vidalar gevşetilmekte ve ölçü kopingleri ölçü kaşığı ile ölçünün içinde ağız ortamından çıkarılmaktadır. Daha sonra implant analogları, ölçü materyali içerisinde yer alan ölçü kopinglerine vidalanmaktadır (10).

Kişisel ölçü kaşığının kullanılması sayesinde ölçü materyalinin homojen kalınlıkta dağılımı sağlanabilmekte olup, yöntemin en önemli avantajlarından biridir. Ayrıca, açılı implantların bulunduğu olgularda ölçü kaşığının ağızdan çıkarılması sırasında ölçü materyalinde deformasyon oluşma riskini azaltması ve ölçü kopinglerinin ölçü içerisine yeniden konumlandırılmasının gerekmemesi bu yöntemin başka avantajları arasında sıralanmaktadır. Bunun yanısıra dezavantajları arasında, klinik uygulamasının görece daha karmaşık olması, splintleme yapılmadığı durumlarda ölçü koping vidalarının gevşetilmesi veya implant analoglarının ölçü içerisindeki ölçü kopinglerine bağlanması sırasında rotasyon oluşabilmesi bulunmaktadır (9).

İmplant Destekli Restorasyonlarda Geleneksel Ölçü Tekniklerinin Doğruluğunu Belirleyen Faktörler

a. Ölçü Materyalleri

Ölçü materyallerinin implantüstü restorasyon yapımındaki etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, araştırmaların büyük bir kısmında polieter ile polivinil siloksan ölçü materyali arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (12). Bunun yanısıra, bazı başka çalışmalarda polivinil

siloksanın polietere kıyasla daha başarılı ölçü doğruluğu sağladığı bildirilmiştir (13). Buna karşı olarak, bazı araştırmacılar ise birçok klinik durumda polietere ile daha başarılı sonuçlar kaydedildiğini ve polietere boyutsal olarak daha stabil kaldığını, polivinil siloksana göre daha üstün olduğunu iddia etmişlerdir (13). Vinil siloksan eter ölçü materyalinin de polietere ve polivinil siloksan ile benzer doğrulukta ölçüler sağladığı bildirilmekle birlikte, bu materyale ilişkin mevcut literatür verilerin olmadığı vurgulanmıştır (13). Ayrıca, direkt ölçü tekniği ile birlikte kullanıldığında, paralel olmayan implantlarda polivinil siloksan; paralel implantların bulunduğu durumlarda ise polietere ölçü materyalinin tercih edilmesinin daha doğru ölçüler sağladığı bildirilmektedir. Buna ilave olarak, polietere ölçü materyali kullanılarak alınan ölçülerde rotasyonel yer değiştirmesinin daha az bulunduğu rapor edilmiştir (14).

b. Splintli ve Splintsiz Yöntem

Çok sayıda implant içeren restorasyonlarda ölçü alınırken, açık ölçü kopinglerinin stabilitesini artırmak, ölçü alımı sırasında oluşabilecek boyutsal değişimleri azaltmak ve daha yüksek doğruluk değerleri elde edebilmek amacıyla splintleme uygulanması tavsiye edilmektedir. Özellikle açık kaşık ölçü yönteminde, ölçünün ağızdan uzaklaştırılması veya implant analoglarının ölçü kopinglerine bağlanması aşamalarında kopinglerin rotasyona uğraması, klinikte yaygın karşılaşılan sorunlar arasında bulunmaktadır (14). Splintleme işlemi genellikle transfer kopinglerin etrafına diş ipi sarılması ve üzerlerine akrilik rezin uygulanması şeklinde yapılar, buradaki temel amaç ise kopinglerin birbirine sabitlenerek bireysel hareketlerinin önüne geçilmesidir. Buna ilave olarak, splint materyalinde distorsiyon görülmesi ve splint materyali ile ölçü kopingi arasındaki bağlantının kopması, splintli ölçü alma işlemi sırasında karşılaşılan olağan problemler olarak bildirilmektedir. Güncel literatüre bakıldığında, splintli yöntem kullanıldığında implant üstü ölçülerin doğruluğunun arttığını ortaya koyulmaktadır. Ancak implant sayısının sınırlı olduğu, implantların paralel yerleştirildiği ve kısa açıklıklı köprülerin söz konusu olduğu durumlarda splintleme yapılmaksızın da kabul edilebilir doğrulukta ölçüler alındığı belirtilmektedir (15).

c. Ölçü Kopingi Tasarımı

İmplant üstü ölçü tekniklerinde sıklıkla kullanılan koping tasarımları kare ve açılı kopinglerdir. Açılı koping tasarımları sıklıkla indirekt ölçü yöntemiyle, kare kopingler ise direkt ölçü yöntemiyle kullanıldığı bildirilmiştir. Çalışmaların büyük bir bölümünde, direkt ölçü tekniğinde kare koping kullanımının ölçü doğruluğunu artırdığını bildirmişlerdir (6). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda daha doğru ölçüler elde edebilmek amacıyla kare kopinglerin akrilik rezinlerle 2 mm uzatılarak modifiye edildiği ve bu modifiye kopinglerin istatistiksel olarak

anlamalı düzeyde daha doğru sonuçlar sağladığı rapor edilmiştir. Söz konusu olan bu koping modifikasyonunun, abutment analoglarının vidalanması sırasında meydana gelebilecek olası yer değiştirmeleri önlediği gösterilmiştir (16). Ek olarak, plastik ve metal kopinglerin başarısının karşılaştırıldığı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, plastik kopingler kullanılarak elde edilen modellerin, metal kopinglere göre daha düşük doğruluk sergilediği belirtilmiştir (17).

d. İmplantın Açısı

Paralel olmayan implantların varlığı, ölçü kaşığının ağızdan uzaklaştırılması sırasında uygulanan kuvvetler nedeniyle ölçü materyalinde deformasyona yol açarak ölçü doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kullanılan splintleme tekniğinden bağımsız olarak açılı implantların, paralel yerleştirilen implantlara kıyasla daha düşük ölçü doğruluğu sergilediği bildirilmiştir (18). Ayrıca, implant açısı ile ölçü doğruluğu arasında doğrudan bir ilişki bulunduğu; implant açısının 90°'nin altında olduğu durumlarda protetik restorasyonlarda daha belirgin uyumsuzlukların ortaya çıktığı ifade edilmektedir (19).

e. İmplant/ Abutment Bağlantı Şekli

İmplant–abutment bağlantısı temelde eksternal ve internal olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. İnternal bağlantılı olan implant sistemlerinde, implantların paralel yerleştirilmediği durumlarda kısa koping bağlantısının daha yüksek oranda ölçü doğruluğu sağladığı bildirilmektedir (20). Eksternal bağlantılı implantlarda ise ölçü tekniği ve implant paralelliğinin alınan ölçünün doğruluğu üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı; bunun aksine internal bağlantılı olan implantlarda ölçü doğruluğunun implant paralelliğinden anlamlı düzeyde etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca, internal bağlantılı implant tasarımlarında daha retantif olan koping tasarımlarının artmış vertikal distorsiyonla ilişkilendirildiği belirtilmektedir (21).

İnternal bağlantı tasarımlarında, internal konik ve internal altıgen bağlantılar olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılmakta olup, internal konik bağlantılarda sıkıştırma işlemi sırasında belirli bir düzeyde aksiyal yer değiştirmenin kaçınılmaz olduğu bildirilmektedir. Her ne kadar internal konik bağlantılarda daha retantif, internal altıgen bağlantılarda ise daha az retantif koping tasarımları tercih edilse de, konik bağlantıların altıgen bağlantılara kıyasla daha yüksek vertikal yer değiştirme ihtimali olduğu bildirilmiştir (22).

Dijital ölçü yöntemleri

Diş hekimliği alanındaki en önemli yeniliklerden biri olarak, dijital teknolojilerin klinik uygulamalara entegrasyonu kabul edilebilir. Ağız içi optik tarayıcıların kullanılmasıyla elde edilen dijital ölçüler, klinik ve laboratuvar süreçlerini kolaylaştırarak protetik tedavilerin iş akışında önemli değişiklikler ortaya koymuştur (23). Diş hekimliğinde kullanılan üç boyutlu tarayıcılar genellikle intraoral ve ekstraoral olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Dijital ölçü sistemlerinin, geleneksel ölçü yöntemlerine kıyasla sunduğu çeşitli avantajlar; hasta ve hekim konforunun artması, işlem süresinin kısalması, verilerin dijital ortamda uzun süre saklanabilmesi ve internet üzerinden kolaylıkla nakil edilebilmesi yer almaktadır (24).

Bunlarla birlikte, ölçü materyali ve ölçü kaşığı kullanımına bağlı maliyetlerin olmaması, öğürme refleksi bulunan hastalarda konforlu ölçü alma süreci ve ölçülerde dezenfeksiyon gereksinimi bulunmaması dijital sistemlerin diğer önemli avantaj ve üstünlükleri arasında gösterilmektedir. Ayrıca, ölçünün başarısız olduğu lokal bölgelerin yeniden taranabilmesi, ölçü alma prosedürünü daha pratik ve kullanılabilir hâle getirmektedir (25).

Bir ölçü sisteminin başarısı, doğrudan ölçü doğruluğu ile ilişkilidir ve dijital tarayıcıların doğruluğunu etkileyen çok sayıda faktör sayılabilir. Bu faktörler; oral sıvıların varlığı, anatomik yapıların özellikleri, taranan yüzeyin parlaklığı ve ışık geçirgenliği, taranan bölgenin konumu ile taramayı gerçekleştiren hekimin klinik deneyimi olarak sıralanır. Buna ek olarak; tarayıcı teknolojisi, cihazın kalibrasyonu, uygulanan tarama protokolü, taranan alanın uzunluğu ve anatomik referans noktalarının mevcudiyeti gibi parametreler de dijital ölçü doğruluğu üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca implantın açısı ve derinliği ile implantlar arasında bulunan mesafe, dijital ölçülerin doğruluğunu etkileyen en önemli faktörler arasında bildirilmiştir (26).

Dijital Ölçülerin Doğruluğunu Etkileyen Faktörler

a.İmplantlar Arası Mesafe, Açı ve Derinliği

İmplantlar arasındaki mesafenin dijital ölçü doğruluğu üzerindeki etkisinin değerlendirilği çalışmalarda, genel olarak daha kısa implantlar arası mesafenin daha yüksek ölçü doğruluğu verdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, implantlar arası mesafenin artmasına bağlı olarak tüm ağız içi tarayıcı sistemlerinde ölçü hassasiyetinin zorunlu olarak azaldığını gösteren tutarlı bir bulgu bulunmamaktadır (27). Bazı çalışmalar, implant açısı ve derinliğinin ağız içi tarayıcılar kullanılarak elde edilen dijital ölçülerin doğruluğu üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığını ve açılı implantların varlığında dahi yüksek doğruluk sağlanabildiğini bildirmektedir. Bununla birlikte, implant derinliği dikkate

alınması gereken önemli bir parametre olup, tarama gövdesinin görünürlüğü ile doğrudan ilişkilidir ve bu durum ölçü doğruluğunu etkileyebilmektedir(28). Gómez-Polo ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tarama gövdesinin uzunluğunun ve implant açısının dijital ölçülerde ortaya çıkan doğrusal ve açısal sapmalar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, implant açısının ölçü doğruluğu üzerinde, tarama gövdesinin görünen uzunluğuna göre daha belirleyici rol aldığı belirtilmiştir (26).

b.İmplantların Bağlantı Tipi

Dijital ölçülerin doğruluğunun, implant–abutment bağlantı tipinden (internal veya eksternal) ve implant açısından anlamlı düzeyde etkilenmediği; buna karşılık geleneksel ölçü yöntemlerinin her iki faktörden de belirgin şekilde etkilendiği bildirilmiştir (29).

c.Uygulayıcı Deneyimi

Klinik hekimin deneyimi, dijital ölçülerin doğruluğu üzerinde kuvvetli bir etkiye sahiptir (30). Bunun yanı sıra, uygulanan tarama yöntemi ve tarama sırası da ölçü doğruluğunu etkileyen önemli parametreler arasında değerlendirilmelidir (31). Kullanıcıya bağlı değişkenler, klinisyen hekimin beceri düzeyi ile ağız içi tarayıcıların tarama doğruluğunu etkileyebilecek kararları içermektedir. Temelde klinisyen kaynaklı dört ana değişken tanımlanmıştır: ortamın aydınlatması, tarama stratejisi, implant tarama gövdesinin tasarımı ve kullanılan tarama yöntemi (32).

d. Tarama Gövdesinin Materyal İçeriği Ve Tasarım Şekli

Ağız içi tarama gövdelerinin tasarımı ve materyali, dijital olarak alınacak ölçülerinin doğruluğunu etkileyen temel faktörlerdendir. Tarama gövdesinin implantla uyumlu birleşimi, yüzey geometrisi ve optik özellikleri ölçü doğruluğunu direkt olarak etkilerken; mat, opak ve pürüzsüz yüzeyler daha güvenilir sonuçlar vermektedir (33). PEEK materyali taranabilirlik açısından avantaj sağlamakla birlikte, tekrarlanan kullanım ve sterilizasyon işlemi sonrası deformasyona yatkın olması sebebiyle genellikle tek kullanımlık olması önerilmektedir. Buna karşılık metal tarama gövdeleri, vidalama ve sterilizasyon süreçlerinde daha stabil bir yapı sağlayarak özellikle açılı implantlarda ölçü doğruluğunu artırabilmektedir (34).

e.Tarama tekniği

Dijital olarak alınan implant ölçülerinde tarama tekniği, ağız içi tarayıcıların doğruluğu ve hassasiyeti üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Parsiyel restorasyonlarda, ark boyunca oluşabilecek doğrusal ve açısal sapmaları azaltmak amacıyla taramaya restorasyon gereksinimi bulunan bölgeden başlanması tavsiye

edilmektedir (30). Tam ark dijital implant ölçülerinde ise en uygun tarama stratejisi henüz netlik kazanmamıştır. Mevcut bulgular, zigzag tarama yönteminin daha düşük doğruluk ve hassasiyetle ilişkili olduğunu; çevresel ve okluzal-bukkal-lingual temelli tarama stratejilerinin ise daha güvenilir sonuçlar sunduğunu bildirmektedir (35).

Sonuç

İmplantların paralel yerleştirildiği veya implant sayısının sınırlı olduğu vakalarda direkt ve indirekt ölçü tekniklerinin ikiside güvenle uygulanabilmektedir. Bunun aksine, çok sayıda implant içeren ve implantlar arasında açılanma bulunan olgularda ölçü doğruluğunu artırmak amacıyla açık kaşık ölçü yönteminin tercih edilmesi daha uygun görünmektedir. Direkt ölçü tekniğinde splintleme uygulanması, ölçü hassasiyetini olumlu yönde etkilemektedir. Ölçü tekniğinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, polieter ölçü materyali en yüksek doğruluğu sağlarken, bunu polivinil siloksan materyali izlemektedir. Geleneksel implant üstü ölçü yöntemleri arasında, polieter ölçü materyali kullanılarak splintlenmiş kare kopinglerle gerçekleştirilen direkt ölçü tekniğinin en başarılı sonuçları verdiği görülmektedir. Dijital tarayıcıların bazı sınırlamaları bulunmasına rağmen, implant dış hekimliğinde kabul edilebilir düzeyde doğruluk sundukları bildirilmektedir.

Kaynakça

1. Milić Lemić A, Vulović S, Jakovljević A, Jaćimović J, Müller F, Maniewicz S, et al. Analysis of Clinical and Patient-Reported Outcomes Between Single-and Two-Implant Mandibular Overdenture—An Umbrella Review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2025;52(5):733-47.
2. Şahin S, Cehreli MC, Yalçın E. The influence of functional forces on the biomechanics of implant-supported prostheses—a review. *Journal of dentistry*. 2002;30(7-8):271-82.
3. Awad EM, ElSheikh MM, El-Segai AAem. Effect of soft tissue thickness on accuracy of conventional and digital implant impression techniques. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1318.
4. Ruhi İ, Akaltan KF. İmplant Üstü Protezlerde Ölçü Yöntemleri ve Ölçü Doğruluğunu Etkileyen Faktörler. *Selcuk Dental Journal*. 2024;11(1):103-9.
5. Lee H, So JS, Hochstedler J, Ercoli C. The accuracy of implant impressions: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2008;100(4):285-91.
6. Moreira AH, Rodrigues NF, Pinho AC, Fonseca JC, Vilaça JL. Accuracy comparison of implant impression techniques: a systematic review. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17:e751-e64.
7. Van der Meer WJ, Andriessen FS, Wismeijer D, Ren Y. Application of intra-oral dental scanners in the digital workflow of implantology. 2012.
8. Naconecy MM, Teixeira ER, Shinkai RS, Frasca LCF, Cervieri A. Evaluation of the accuracy of 3 transfer techniques for implant-supported prostheses with multiple abutments. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19(2).
9. Özyer EK, Kahramanoğlu E, Aslan YU, Özkan Y. İmplant Destekli Protetik Restorasyonlarda Kullanılan Ölçü Yöntemleri ve Materyalleri: Derleme. *European Journal of Research in Dentistry*. 2019;3(2):124-32.
10. Carr AB. Comparison of impression techniques for a two-implant 15-degree divergent model. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 1992;7:468-.
11. Choi J-H, Lim Y-J, Kim C-W. Evaluation of the accuracy of implant-level impression techniques for internal-connection implant prostheses in parallel and divergent models. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(5).
12. Wenz H-J, Reuter H-U, Hertrampf K. Accuracy of impressions and casts using different implant impression techniques in a multi-implant system with an internal hex connection. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2008;23(1).

13. Buzayan M, Baig MR, Yunus N. Evaluation of accuracy of complete-arch multiple-unit abutment-level dental implant impressions using different impression and splinting materials. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2013;28(6).
14. Tabesh M, Alikhasi M, Siadat H. A comparison of implant impression precision: Different materials and techniques. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2018;10(2):e151.
15. Mirebani A, Najafova L, Sari T, Kurtulmuş H. Implant üstü geleneksel ölçü yöntem, teknik ve malzemelerinin karşılaştırmalı olarak gözden geçirilmesi: sistematik bir güncelleme. *Aydın Dental Journal*. 2019;5(1):27-50.
16. Del'Acqua MA, Chávez AM, Compagnoni MA. Accuracy of impression techniques for an implant-supported prosthesis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2010;25(4).
17. Fernandez MA, Paez de Mendoza CY, Platt JA, Levon JA, Hovijitra ST, Nimmo A. A comparative study of the accuracy between plastic and metal impression transfer copings for implant restorations. *Journal of Prosthodontics*. 2013;22(5):367-76.
18. Filho HG, Mazaro JVQ, Vedovatto E, Assunção WG, Santos PHd. Accuracy of impression techniques for Impants. Part 2–comparison of splinting techniques. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*. 2009;18(2):172-6.
19. Assuncao WG, Britto RC, Barao VAR, Delben JA, dos Santos PH. Evaluation of impression accuracy for implant at various angulations. *Implant dentistry*. 2010;19(2):167-74.
20. Mpikos P, Tortopidis D, Galanis C, Kaisarlis G, Koidis P. The effect of impression technique and implant angulation on the impression accuracy of external-and internal-connection implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2012;27(6).
21. Rashidan N, Alikhasi M, Samadizadeh S, Beyabanaki E, Kharazifard MJ. Accuracy of implant impressions with different impression coping types and shapes. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(2):218-25.
22. Dailey B, Jordan L, Blind O, Tavernier B. Axial displacement of abutments into implants and implant replicas, with the tapered cone-screw internal connection, as a function of tightening torque. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2009;24(2).
23. Ting-shu S, Jian S. Intraoral digital impression technique: a review. *Journal of Prosthodontics*. 2015;24(4):313-21.
24. Pereira ALC, Curinga MRS, Segundo HVM, Carreiro AdFP. Factors that influence the accuracy of intraoral scanning of total edentulous arches

- rehabilitated with multiple implants: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2023;129(6):855-62.
25. BAKIÇ H, KOCACIKLI M, KORKMAZ T. Diş Hekimliğinde Güncel İntraoral Tarayıcılar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2021;1-.
 26. Gómez-Polo M, Sallorenzo A, Ortega R, Gómez-Polo C, Barmak AB, Att W, et al. Influence of implant angulation and clinical implant scan body height on the accuracy of complete arch intraoral digital scans. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2024;131(1):119-27.
 27. Ajioka H, Kihara H, Odaira C, Kobayashi T, Kondo H. Examination of the position accuracy of implant abutments reproduced by intra-oral optical impression. *PloS one*. 2016;11(10):e0164048.
 28. Chia VA, Esguerra RJ, Teoh KH, Tan KB. In Vitro Three-Dimensional Accuracy of Digital Implant Impressions: The Effect of Implant Angulation. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2017;32(2).
 29. Alikhasi M, Siadat H, Nasirpour A, Hasanzade M. Three-dimensional accuracy of digital impression versus conventional method: effect of implant angulation and connection type. *International journal of dentistry*. 2018;2018(1):3761750.
 30. Giménez B, Özcan M, Martínez-Rus F, Pradíes G. Accuracy of a digital impression system based on active wavefront sampling technology for implants considering operator experience, implant angulation, and depth. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17:e54-e64.
 31. Marques S, Ribeiro P, Falcão C, Lemos BF, Ríos-Carrasco B, Ríos-Santos JV, et al. Digital impressions in implant dentistry: a literature review. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(3):1020.
 32. Revilla-León M, Lanis A, Yilmaz B, Kois JC, Gallucci GO. Intraoral digital implant scans: Parameters to improve accuracy. *Journal of prosthodontics*. 2023;32(S2):150-64.
 33. Pachiou A, Zervou E, Tsirogiannis P, Sykaras N, Tortopidis D, Kourtis S. Characteristics of intraoral scan bodies and their influence on impression accuracy: A systematic review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2023;35(8):1205-17.
 34. Arcuri L, Pozzi A, Lio F, Rompen E, Zechner W, Nardi A. Influence of implant scanbody material, position and operator on the accuracy of digital impression for complete-arch: A randomized in vitro trial. *Journal of prosthodontic research*. 2020;64(2):128-36.

35. Gómez-Polo M, Cascos R, Ortega R, Barmak AB, Kojs JC, Revilla-León M. Influence of arch location and scanning pattern on the scanning accuracy, scanning time, and number of photograms of complete-arch intraoral digital implant scans. *Clinical Oral Implants Research*. 2023;34(6):591-601.

BÖLÜM 3

Lityumun Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi

Leyla Mis¹

¹ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi /Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-5110-2862

Giriş

Lityum (Li), alkali metaller grubunda yer alan, doğada yaygın olarak bulunan ve özellikle yer altı sularında jeolojik koşullara bağlı olarak değişen düzeylerde bulunabilen bir elementtir. Bu nedenle genel popülasyonda lityuma maruziyetin önemli bir kısmı içme suyu ve diyet yoluyla istemsiz olarak gerçekleşebilmektedir. ABD Çevre Koruma Ajansı'nın (EPA) içme suyunda lityuma ilişkin teknik bilgi notlarında, lityumun doğal kaynaklı bir element olduğu, bazı bölgelerde ölçülebilir konsantrasyonlarda bulunabildiği ve ABD'de izleme ve önceliklendirme programları kapsamında değerlendirildiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, çevresel kaynaklardan düşük düzeyli ve istemsiz maruziyetin varlığı, lityumun takviye edici gıdalarda amaçlı ve konsantre biçimde kullanılmasının otomatik olarak güvenli veya uygun olduğu anlamına gelmemektedir. Takviye edici gıdalar, tanımı gereği, beslenmeyi desteklemek amacıyla kullanılan ve belirli bir biyolojik etki hedefi bulunan ürünlerdir. Bu bağlamda, lityumun farmakolojik etkilerinin iyi biliniyor olması, maruziyet–doz–etki ilişkisinin dikkatle değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Lityum, tıbbi uygulamalarda özellikle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan dar terapötik aralığa sahip bir etken madde olarak bilinmektedir. Terapötik dozlar ile toksik dozlar arasındaki sınırın görece dar olması, lityumun kontrolsüz veya bilinçsiz kullanımında sağlık risklerini artırmaktadır. Bu durum, lityumun takviye edici gıda formunda kullanımı söz konusu olduğunda, risk değerlendirmesinin daha da kritik hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle kronik maruziyet, hassas gruplar (çocuklar, gebeler, böbrek hastaları) ve toplam maruziyetin (su, diyet ve takviye kaynaklı) birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Bu çerçevede, lityumun takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin bilimsel kanıtların, toksikolojik verilerin ve düzenleyici yaklaşımların bütüncül bir risk değerlendirmesi perspektifiyle ele alınması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma/inceleme, lityumun takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik potansiyel riskleri ortaya koymayı ve mevcut bilimsel ve mevzuat temelli yaklaşımlar ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

1. Lityumun Kimyasal Formları ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı:

Lityum, biyolojik etkisini esas olarak Li^+ iyonu aracılığıyla gösteren bir elementtir. Bu nedenle farklı lityum tuzları (örneğin lityum karbonat, lityum sitrat, lityum orotat) arasındaki temel farklar, çoğunlukla lityum iyonunun çözünürlüğü, emilim kinetiği ve eşlik eden anyonun farmasötik-teknolojik özellikleriyle ilişkilidir. Takviye edici gıda pazarında lityum genellikle “lityum orotat” veya “lityum sitrat” gibi tuz formlarıyla sunulmaktadır; ancak bu formların güvenliliği ve biyoyararlanımına ilişkin kanıt tabanı büyük ölçüde ürün

veya kaynak-özel dosyalara dayanmakta olup, her bir form için yeterli ve karşılaştırılabilir veri bulunmayabilmektedir.

Bu durum, düzenleyici otoritelerin değerlendirmelerine de yansımaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), lityum zenginleştirilmiş mayanın takviye edici gıda kaynağı olarak güvenliliğinin ve bu kaynaktan lityumun biyoyararlanımının, sunulan bilimsel dosyanın yetersizliği nedeniyle değerlendirilemediği sonucuna varmıştır (EFSA, 2019). Bu değerlendirme, lityumun çevresel veya diyetle düşük düzeyde maruziyetinin varlığının, belirli bir lityum formunun takviyede amaçlı kullanımına otomatik olarak güvenilirlik atfedilmesini sağlamadığını açıkça ortaya koymaktadır.

2. Biyolojik Davranış, Maruziyet ve Biyoyararlanım:

Maruziyet açısından bakıldığında, lityumun genel popülasyondaki arka plan alımı büyük ölçüde **içme suyu** ve **diyet** kaynaklı düşük düzeyli alımla belirlenmektedir. İçme suyundaki lityum konsantrasyonları coğrafi/jeolojik koşullara göre geniş aralıkta değişebilmekte ve buna bağlı olarak yalnızca su tüketiminden gelen günlük alım da anlamlı farklılık gösterebilmektedir (Iordache et al., 2024; Brown et al., 2018). Buna karşılık takviye edici gıdalar, lityumu **amaçlı ve konsantre** biçimde sağlayabildiğinden, arka plan maruziyetini kısa sürede belirgin biçimde artırma potansiyeline sahiptir; nitekim internetten temin edilen lityum içeren bir takviyenin aşırı alımına bağlı **akut lityum toksisitesi** olgusu literatürde bildirilmiştir (Pauzé & Brooks, 2007).

Biyoyararlanım açısından, farklı lityum tuzları arasında emilim kinetiğinde farklılıklar bildirilmektedir. Örneğin bazı farmakokinetik çalışmalarda, **lityum sitrat** preparatlarının lityum karbonata kıyasla daha hızlı emildiği ve daha erken maksimum serum konsantrasyonuna (t_{max}) ulaştığı gösterilmiştir (Emilien & Maloteaux, 1996). Ancak bu veriler genellikle tıbbi ürünler üzerinde ve sınırlı örneklemelerle elde edilmiş olup, takviye edici gıdalardaki farklı formülasyonlar ve uzun dönem kullanım senaryoları için doğrudan genellenmesi dikkat gerektirmektedir.

“Lityum orotat” formuna ilişkin insan verileri sınırlı olmakla birlikte, literatürde en azından **preklinik toksikolojik değerlendirmeler** mevcuttur. Örneğin sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, lityum orotatın standart genotoksisite testlerinde olumsuz bir bulgu göstermediği ve belirli doz düzeylerine kadar belirgin hedef organ toksisitesi oluşturmadağı bildirilmiştir (Smith et al., 1976). Bununla birlikte, preklinik veriler insanlarda özellikle kronik maruziyet, eşzamanlı ilaç kullanımı ve böbrek fonksiyonlarındaki bireysel farklılıklar gibi risk belirleyicileri tam olarak yansıtmaz. Bu nedenle lityumun takviye edici gıdalarda kullanımı söz konusu olduğunda, form-özel değerlendirme ve toplam maruziyet yaklaşımı kritik önem taşımaktadır.

3. Takviye Edici Gıdalarda Kullanım ve Maruziyet:

Takviye edici gıdalarda lityum, genellikle lityum orotat ($\text{LiC}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4$), lityum aspartat ($\text{LiC}_4\text{H}_6\text{NO}_4$) veya lityum sitrat ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) gibi tuz formları halinde bulunmaktadır. Bu ürünler sıklıkla “ruh hali desteği”, “stres yönetimi”, “bilişsel performans” veya “nörolojik denge” gibi sağlıkla ilişkili beyanlarla pazarlanmaktadır. Ancak bu beyanların büyük çoğunluğu, doğrudan takviye edici gıdalarda kullanılan lityum dozlarına ilişkin kontrollü klinik çalışmalara değil; daha çok farmakolojik lityum tedavilerinden elde edilen klinik verilere veya gözlemsel ekolojik çalışmalara dayandırılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), lityum için kanıta dayalı bir fizyolojik faydanın ortaya konulmadığını ve bu nedenle sağlık beyanlarının bilimsel olarak desteklenmediğini belirtmiştir (EFSA, 2009).

Takviyeler yoluyla alınan lityum miktarları, genel popülasyonda doğal diyet ve içme suyu yoluyla gerçekleşen arka plan maruziyet düzeylerinin belirgin biçimde üzerine çıkabilmektedir. Bu durum, fizyolojik ve istemsiz maruziyet ile takviye kaynaklı amaçlı ve konsantre maruziyet arasında nicel ve nitel bir ayrım yaratmaktadır. Ayrıca lityum orotat, lityum aspartat ve lityum sitrat gibi farklı tuz formlarının, çözünürlük, iyon salınım hızı ve formülasyon özellikleri bakımından birbirinden ayrılması, sistemik maruziyetin zamanlaması ve düzeyi üzerinde potansiyel etkiler doğurabilmektedir. Bununla birlikte, bu formlar arasında takviye kullanımına özgü, karşılaştırmalı ve uzun dönem insan verileri sınırlıdır. Özellikle uzun süreli ve kontrolsüz kullanım senaryolarında, lityumun esas atılım organı olan böbrekler üzerinden gerçekleşen eliminasyon dikkate alındığında, sıvı-elektrolit dengesi ve renal tolerans açısından güvenlik kaygıları ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle takviye edici gıdalarda lityum kullanımının, yalnızca tuz formu temelinde değil; kullanım süresi, doz ve toplam maruziyet bağlamında ihtiyatlı bir risk değerlendirmesi ile ele alınması gerekmektedir.

4. Toksikolojik Özellikler:

Lityumun toksikolojik etkileri, **doz, maruziyet süresi ve bireysel duyarlılık faktörlerine** yüksek derecede bağımlıdır. Farmakolojik kullanımlarda dahi **dar terapötik aralığa** sahip olması, lityumu toksisite açısından dikkatle izlenmesi gereken bir element hâline getirmektedir.

Mevcut klinik veriler, **uzun süreli lityum maruziyetinin** en belirgin etkilerinin böbrekler üzerinde ortaya çıktığını göstermektedir. Lityum, böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılmakta ve tübüler düzeyde sodyum ile benzer taşıma mekanizmalarını kullanmaktadır. Bu özellik, kronik maruziyet durumunda **nefrojenik diabetes insipidus**, idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma ve ilerleyici tübülointerstisyel değişiklikler gibi advers etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir (Gitlin, 2016; McKnight et al., 2012).

Tiroid fonksiyonu da lityum maruziyetinden etkilenebilen bir diğer kritik hedef sistemdir. Lityumun tiroid hormon sentezi ve salınımını inhibe edebildiği; buna bağlı olarak **subklinik veya klinik hipotiroidi** gelişme riskinin arttığı uzun süredir bilinmektedir. Bu etki, özellikle uzun süreli maruziyetlerde ve duyarlı bireylerde daha belirgin hâle gelmektedir (Lazarus, 2009). Klinik gözlemler, tiroid fonksiyon bozukluklarının bazen düşük–orta düzeyli kronik maruziyetlerde dahi ortaya çıkabildiğini göstermektedir.

Elektrolit dengesi ve sıvı homeostazı üzerindeki etkiler, lityum toksikolojisinin bir diğer önemli boyutunu oluşturmaktadır. Lityumun renal tübüllerdeki etkileri, **sodyum ve su dengesinde bozulmalara** yol açabilmekte; dehidratasyon, sodyum kısıtlı diyet veya eş zamanlı ilaç kullanımı gibi durumlarda sistemik lityum birikimi riski artabilmektedir. Bu bağlamda, diüretikler ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar gibi farmakolojik ajanların lityumun renal klirensini azaltarak toksisite riskini yükseltebildiği gösterilmiştir (Gitlin, 2016).

Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik gözlemler, bu toksikolojik risklerin yaşlı bireylerde, böbrek fonksiyonları azalmış kişilerde ve uzun süreli maruziyet senaryolarında daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, lityumun takviye edici gıdalarda kullanımında, düşük doz iddialarına rağmen kümülatif maruziyet, kullanım süresi ve bireysel risk faktörlerinin mutlaka dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, lityumun toksikolojik profili; hedef organ özgüllüğü, dar güvenlik aralığı ve kronik maruziyete duyarlılığı nedeniyle, takviye edici gıdalarda kullanımının **ihtiyatlılık ilkesi** çerçevesinde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle uzun dönem ve kontrolsüz kullanım senaryolarında, farmakolojik bağlamda tanımlanmış toksikolojik etkilerin göz ardı edilmesi bilimsel ve düzenleyici açıdan uygun değildir.

5. Risk Değerlendirmesi

Lityum için gıda ve takviye edici gıdalar bağlamında, uluslararası düzeyde tanımlanmış bir güvenli üst alım düzeyi (Tolerable Upper Intake Level, UL) bulunmamaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yapılan değerlendirmelerde, lityumun beslenme açısından esansiyel bir element olarak kabul edilmediği, ayrıca düşük dozlarda dahi uzun dönem maruziyetin potansiyel sağlık riskleri taşıyabileceği vurgulanmıştır (EFSA, 2009). Bu nedenle EFSA, lityum için besinsel referans değerler veya sağlık temelli alım sınırları belirlememiştir.

Takviyeler yoluyla alınan lityum miktarları, genel popülasyonda doğal diyet ve içme suyu yoluyla gerçekleşen arka plan maruziyet düzeylerinin belirgin biçimde üzerine çıkabilmektedir. Bu durum, fizyolojik ve istemsiz maruziyet ile

takviye kaynaklı amaçlı ve konsantre maruziyet arasında nicel ve nitel bir ayrım yaratmaktadır. Çevresel ve beslenme bağlamındaki derleme çalışmalar, lityumun yiyecek ve içeceklerde yaygın olarak bulunduğunu ve maruziyet düzeylerinin büyük ölçüde coğrafi koşullar ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (Sager, 2025). Ayrıca çevresel maruziyetle ilişkili sağlık etkilerine dair güncel kanıtlar, lityumun özellikle böbrek ve tiroid gibi hedef sistemler üzerinde potansiyel etkileri olabileceğine işaret etmektedir (Chevalier et al., 2024). Bu nedenle, özellikle takviye edici ürünlerden ek maruziyet söz konusu olduğunda, toplam lityum alımının bütüncül bir maruziyet değerlendirmesi çerçevesinde ele alınması gerekmektedir.

6. Ülke Mevzuatlarında Lityumun Yeri:

Avrupa Birliği mevzuatında lityum, takviye edici gıdalarda kullanımına açıkça izin verilen mineraller listesinde yer almamaktadır. Mevcut AB düzenlemeleri, takviye edici gıdalarla ilgili temel çerçeveyi Takviye Edici Gıdalar Direktifi (Directive 2002/46/EC) ile belirler; bu direktif kapsamındaki listelerde lityum gibi elementler yer almadığı için bugün itibarıyla AB’de lityumun takviye edici gıda olarak onaylı statüsü yoktur. Avrupa Parlamentosu’nda yayımlanan bir taslak çözüm önerisinde de bunun altı çizilmekte, düşük doz lityum tuzlarının değerlendirilmesi ve düzenlenmesi çağrısı yapılmaktadır (European Parliament, 2025).

Bazı AB üyesi ülkelerde internet üzerinden ithal edilen pek çok takviye edici gıda incelenmiş ve kişiye reçete gerektiren veya yetkili otoritelerce sınıflandırılmamış ürünler olarak değerlendirilenler arasında lityum içeren ürünler tespit edilmiştir. Avusturya’daki bir denetim kampanyasında, internetten sipariş edilen takviyeler içinde bazı ürünlerde lityum tespit edildiği ve bu ürünlerin, Avrupa gıda mevzuatına uygun yeni gıda (novel food) statüsünde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (AGES, 2024).

Yeni Zelanda’da lityum, takviye edici gıdalarda kullanım için değil, yalnızca reçeteli ilaç formunda satılmasına izin verilen bir madde olarak sınıflandırılmıştır; bu nedenle NZ’de “dietary supplement” dozlarında lityumlu ürünlerin satışı yasal değildir (MedSafe NZ, 2025).

ABD’de ise lityum tuzlarıyla ilgili düzenleyici durum farklıdır. FDA, takviye edici gıdalarla ilgili olarak lityum için özel bir sınıflama yapmamakla birlikte, tıbbi kullanım için lityum karbonat gibi ürünleri reçete ile satılan ilaçlar olarak düzenlemektedir. Örneğin FDA onaylı lityum ürünleri farmakolojik kullanımda bipolar bozukluk gibi endikasyonlar için reçete gerektirmekte olup, reçetesiz (OTC) takviye edici gıda statüsü altında değerlendirilmemektedir (FDA prescribing information).

7. Tüketicinin Yanıltılması ve Sağlık Beyanları Açısından Değerlendirme

Lityum içeren takviye edici gıdaların pazarlanmasında kullanılan “mikrodoz”, “doğal lityum”, “duygudurum dengeleyici” veya benzeri ifadeler, tüketicilerde bu elementin güvenli, gerekli ve fizyolojik olarak faydalı olduğu yönünde yanıltıcı bir algı oluşturabilmektedir. Oysa bu tür beyanlar, çoğu durumda takviye edici gıdalarda kullanılan lityum dozlarına ilişkin yetkili otoritelerce değerlendirilmiş ve onaylanmış sağlık beyanlarına dayanmamaktadır. Avrupa Birliği’nde sağlık beyanlarının kullanımını düzenleyen mevzuat, yalnızca bilimsel olarak yeterli ve nedensellik ilişkisi kurulmuş beyanlara izin vermekte; bu koşullar sağlanmadığında beyanların yanıltıcı kabul edileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Regulation (EC) No 1924/2006; EFSA, 2009).

Farmakolojik bağlamda lityum kullanımına ilişkin klinik deneyimler ise, bu elementin doz duyarlılığı yüksek, dar terapötik aralığa sahip ve yanlış veya kontrolsüz kullanımı halinde ciddi advers etkilere yol açabilen bir profile sahip olduğunu açıkça göstermektedir. Klinik ve derleme çalışmaları, terapötik dozlara yakın düzeylerde dahi toksisite riskinin ortaya çıkabildiğini; özellikle böbrek ve tiroid fonksiyonları açısından dikkatli izlem gerektiğini ortaya koymaktadır (McKnight et al., 2012; Gitlin, 2016). Bu klinik gerçeklik, “mikrodoz” veya “doğal” gibi ifadelerle güvenli kullanım izlenimi yaratılmasının bilimsel açıdan temelsiz olduğunu göstermektedir.

Lityumun çevresel ve diyet kaynaklı iz düzeylerde alınması, bu elementin gıda veya takviye edici gıdalarda bilinçli ve sürekli kullanımını haklı kılmamaktadır. Mevcut bilimsel değerlendirmeler, lityumun insan beslenmesi açısından esansiyel bir element olarak tanımlanmadığını ve özellikle kronik maruziyet durumlarında böbrek fonksiyonları, tiroid hormon metabolizması ve elektrolit dengesi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Buna ek olarak, lityum için gıda ve takviye edici gıdalar bağlamında güvenli bir üst alım düzeyinin (UL) tanımlanamamış olması, maruziyet-etki ilişkisindeki belirsizlikleri artırmaktadır. Lityumun takviye edici gıdalarda kaynak olarak kullanımına ilişkin güvenliliğin mevcut verilerle değerlendirilememesi ve yeterli toksikolojik veri bulunmaması, özellikle böbrek fonksiyonları azalmış bireyler, yaşlılar, gebeler ve eş zamanlı ilaç kullanan kişiler gibi hassas popülasyonlar açısından potansiyel riskleri daha da önemli hâle getirmektedir. Bu durum, lityumun takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik ihtiyatlı, kısıtlayıcı ve önleyici düzenlemeleri gerekli kılmaktadır.

Değerlendirme ve Sonuç:

Bu bağlamda, mevcut bilimsel kanıtlar ışığında lityumun takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin risk değerlendirmesinde ihtiyatlılık ilkesinin ön planda tutulması gerekmektedir. Güvenli alım düzeylerinin net olarak

tanımlanamamış olması, takviye edici gıdalarda lityum kullanımının otomatik olarak güvenli kabul edilmesini engellemekte; risk yönetimi kararlarının, mevcut belirsizlikleri dikkate alan koruyucu bir yaklaşım çerçevesinde ele alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Buna ek olarak, lityumun çevresel ve diyet kaynaklı iz düzeylerde alınması, bu elementin gıda veya takviye edici gıdalarda bilinçli ve sürekli kullanımını haklı kılmamaktadır. Mevcut bilimsel değerlendirmeler, lityumun insan beslenmesi açısından esansiyel bir element olarak tanımlanmadığını ve özellikle kronik maruziyet durumlarında böbrek fonksiyonları, tiroid hormon metabolizması ve elektrolit dengesi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Lityum için gıda ve takviye edici gıdalar bağlamında güvenli bir üst alım düzeyinin (UL) tanımlanamamış olması, maruziyet-etki ilişkisindeki belirsizlikleri daha da artırmaktadır. Lityumun takviye edici gıdalarda kaynak olarak kullanımına ilişkin güvenliliğin mevcut verilerle değerlendirilememesi ve yeterli toksikolojik veri bulunmaması; özellikle böbrek fonksiyonları azalmış bireyler, yaşlılar, gebeler ve eş zamanlı ilaç kullanan kişiler gibi hassas popülasyonlar açısından potansiyel riskleri daha belirgin hâle getirmektedir. Bu durum, lityumun takviye edici gıdalarda kullanımına yönelik ihtiyatlı, kısıtlayıcı ve önleyici düzenlemeleri gerekli kılmaktadır.

Bu çerçevede, lityum içeren takviyelere yönelik sınırlamalar; bilimsel risk değerlendirmelerinin ortaya koyduğu belirsizlikler, potansiyel toksikolojik etkiler ve halk sağlığının korunması hedefleriyle uyumlu, orantılı ve gerekçeli bir risk yönetimi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça

- Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES). (2024). *Control action: Food supplements from the internet*. AGES.
- Broberg Palmgren, K., Concha, G., Engström, K., Lindvall, M., & Vahter, M. (2011). Lithium in drinking water and thyroid function. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 827–830.
- Brown, E. E., Gerretsen, P., Pollock, B. G., & Graff-Guerrero, A. (2018). Psychiatric benefits of lithium in water supplies may be due to trace doses: A systematic review of the epidemiological evidence. *Medical Hypotheses*, 115, 45–49.
- Chevalier, N., Guillou, P., Viguié, C., Fini, J.-B., Sachs, L. M., & Michel-Caillet, C. (2024). Lithium and endocrine disruption: A concern for human health? *Environment International*, 190, 108861.
- Emilien, G., & Maloteaux, J. M. (1996). Lithium neurotoxicity at low therapeutic doses: Hypotheses for causes and mechanisms of action following a retrospective analysis of published case reports. *Acta Neurologica Belgica*, 96(4), 281–293.
- European Food Safety Authority. (2009). Inability to assess the safety of lithium-enriched yeast added for nutritional purposes as a source of lithium in food supplements and the bioavailability of lithium from this source, based on the supporting dossier. *EFSA Journal*, 7(6), 1086.
- European Parliament. (2025). *Motion for a resolution on recognising lithium as a critical raw material and addressing regulatory challenges*. European Parliament.
- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: Prevalence and management strategies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 27.
- Iordache, A. M., et al. (2024). Evaluation of potential human health risks associated with lithium exposure via bottled and spring waters (varied µg/L levels). *Frontiers in Public Health*, 12, 1456640.
- Lazarus, J. H. (2009). Lithium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), 723–733.
- McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9817), 721–728.
- Medsafe. (2025). *Lithium classification: Not permitted for use in dietary supplements*. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority.
- Pauzé, D. K., & Brooks, D. E. (2007). Lithium toxicity from an Internet dietary supplement. *Journal of Medical Toxicology*, 3(2), 61–62.
- Sager, M. (2025). Lithium—Occurrence and exposure—A review. *Toxics*, 13(7), 567.

- Smith, D. F. (1976). Lithium orotate, carbonate and chloride: Pharmacokinetics and polyuria in rats. *British Journal of Pharmacology*, 56(4), 399–402.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2023). *Technical fact sheet: Lithium in drinking water (UCMR 5)*. U.S. Environmental Protection Agency.
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). *Lithium carbonate tablets, capsules, and oral solution: Prescribing information (Warning: Lithium toxicity)*. U.S. Food and Drug Administration.

BÖLÜM 4

Uyuşturucu Kontaminasyonunun Ekolojiden Gündelik Yaşama Yayılımı

Göksun Demirel¹

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ORCID:0000-0002-2994-5505

UYUŞTURUCU KONTAMİNASYONU

Yasadışı uyuşturucu kullanımı zamansal ve mekânsal olarak değişiklik gösterebilmektedir. Hava sıcaklığının daha yüksek olduğu ve müzik festivalleri gibi eğlence amacıyla düzenlenen etkinlikler sonrasında biyolojik olmayan ortamlarda yasadışı uyuşturucu maddelerin kontaminasyonuna rastlanabilmektedir. Biyolojik olmayan ortamlardaki kontaminasyonlar:

- 1) Su ekosistemindeki uyuşturucu kontaminasyonu
- 2) Evlerin uyuşturucu ile kontaminasyonu
- 3) Banknotlar üzerindeki uyuşturucu kontaminasyonu şeklinde sıralanabilir.

1. SU EKOSİSTEMİNDEKİ UYUŞTURUCU KONTAMİNASYONU

Uyuşturucu kullanımı, insan sağlığı ve sosyal refah üzerinde önemli doğrudan veya dolaylı olumsuz etkileri olan küresel bir sorundur. Yasadışı uyuşturucular, tıbbi olmayan kullanımı ulusal veya uluslararası yasalarca yasaklanmış olanlardır. Yasadışı uyuşturucular, opioidler, kokain, esrar, amfetamin türü maddeler (ATS'ler) ve ekstazi grubu maddeler olarak kategorize edilirler. ATS'ler (büyük ölçüde amfetamin ve metamfetamin) ve ekstazi (3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA)) şu anda kolluk kuvvetleri tarafından en çok dikkat edilmesi gereken maddelerdir. Küresel olarak, ATS'ler ve ekstazi, en yaygın tüketilen ikinci yasa dışı uyuşturucudur ⁽¹⁾.

Yasadışı uyuşturucular ve metabolitleri, yasal veya yasa dışı tüketimden veya zaman zaman gizli laboratuvar atıklarının kanalizasyon sistemlerine doğrudan atılmasından sonra sürekli olarak atık sulara boşaltılır. Bu bileşikler, güçlü farmakolojik ve biyolojik aktivitelere sahip olabilir ve bunların, birçok terapötik farmasötik ve diğer organik bileşiklerin kalıntıları ile birlikte düşük konsantrasyonlarda bile yüzey sularında bulunmaları mümkündür. Uyuşturucular tüketildikten sonra değişmeden ve/veya idrar, dışkı, tükürük ve terde metabolitler olarak atılır. Tüketilen ilaçların değişmeden ve metabolitleri olarak idrar ve dışkıyla atılma oranları şu şekilde özetlenebilir: kokain (değişmemiş (%1-9); benzoilekgonin (%35-54); ekgonin metil ester (%32-49)); amfetamin (değişmemiş %30-40), metamfetamin (değişmemiş %43-62); MDMA (değişmemiş %65); eroin (%42.5 morfin olarak atılır); ve THC (%65-90 dışkı ve %10-25 idrar yoluyla değişmemiş), idrarda, kokainin büyük bir bölümünün (%80) benzoilekgonin ve ekgonin metil ester şeklinde metabolitleri oluşabileceği ve her ikisinin de kokainden daha yüksek konsantrasyonda atıldığını bildirmiştir. Amfetamin grubu bileşikler esas olarak bozulmamış ilaç olarak atılır, ancak atılım hızı söz konusu kullanıcının idrarının Ph'ı, alım yolu ve dozu ile değişebilir. Amfetamin ve metamfetamin çoğunlukla değişmemiş ilaçlar olarak atılsa da bu ilaçların metabolitleri de atılır ve kanalizasyon arıtma işlemleri sırasında birkaç ek metabolit oluşabilmektedir ^(1,2).

1.1. SULARDA TESPİT EDİLEN YASADIŞI UYUŞTURUCU KULLANIMININ ÖRNEKLERİ

Atık su analizi, yasa dışı uyuşturucu kullanımındaki günlük, haftalık, aylık ve yıllık değişimler hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Kokain ve amfetamin benzeri uyarıcıların haftalık profili, hafta sonları bu maddelerin daha fazla kullanıldığını ortaya koyan ardışık günlük atık su numuneleri toplanarak halihazırda değerlendirilmiştir. AAT tarafından daha uzun bir süre (aylar) boyunca yasa dışı uyuşturucu tüketimindeki zamansal eğilimlerin izlenmesi üç çalışmada değerlendirilmiş ve başlıca sonuçlar, tatil dönemlerinde yasa dışı uyuşturucu kullanımında tipik bir artış olduğu yönünde gözlemlenmiştir. Festivallerin yoğun olduğu yaz aylarında özellikle yağışın da kış aylarına göre daha az olduğu zamanlarda AAT'lerden alınan numune sonuçlarında yasadışı uyuşturucularının konsantrasyonlarında artış olduğu sonucuna varılabilmektedir⁽³⁾.

Yasadışı uyuşturucuların atık sudaki atılım ürünlerinin analizi [atık su analizi (WWA)], 2008'den beri belirli bölgelerde, yani atık su arıtma tesislerinin (AAT) toplama alanlarındaki yasa dışı uyuşturucu kullanımını tahmin etmeye yönelik ek bir yaklaşım olarak araştırılmaktadır. Atık su verileri kısa zaman dilimlerinde elde edilebilmektedir ve bir nüfus tarafından kullanılan yasadışı uyuşturucu spektrumunun belirlenmesine yardımcı olabilmektedir. Yeni psikoaktif maddelerin ortaya çıkışı göz önüne alındığında, bu potansiyel olarak önem göstermektedir. Uyuşturucu kullanıcıları genellikle tükettikleri gerçek maddenin veya madde karışımının farkında olmayabilir, bu da öz bildirim verilerini güvenilir hale getirebilmektedir. Bu nedenle atık su analizi, yeni psikoaktif maddelerin kullanımını saptamak ve tahmin etmek için potansiyel bir yaklaşımdır; ancak, biyotransformasyon yolları hakkında daha fazla bilginin gerekli olduğu belirtilmelidir.

Farklı ülkelerdeki atık su çalışmalarında yasadışı uyuşturucu kullanımında bölgesel farklılıklar saptanmıştır. Kentleşmenin yasa dışı uyuşturucu kullanımı üzerindeki etkisi Oregon (ABD) ve Güney Avustralya ve Queensland'de (Avustralya) değerlendirilerek, daha kırsal alanlara kıyasla kentsel bölgelerde yasa dışı uyuşturucu kullanımının daha yüksek olduğu sonucuna varılabilmektedir. Böylece atık su analizi, yasa dışı uyuşturucu kullanımındaki gerçek olabilme farklılıkların ve zamansal değişikliklerin daha net anlaşılması için araştırma yöntemlerini tamamlayabilmektedir⁽³⁾.

Tablo 1 de çeşitli ülkelerden alınan numunelerden atık su analizleri sonucu yasadışı uyuşturucu konsantrasyonları tayin edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 1: Atık sularda tespit edilen yasadışı uyuşturucu maddeler

ÜLKE	MAKALE YILI	SU ÖRNEKLEMİ	ÇALIŞILAN MADDE	SONUÇ	REFERAN S
KORE	2017	Örnekleme alanları iki nehir (Songjeong Çayı ve Suyeong Nehri), üç atık su arıtma tesisi (AAT) ve üç kumsaldır (Gwangalli, Haeundae ve Songjeong). Gwangalli, Haeundae ve Songjeong, güneydoğu Kore'deki ünlü plajlardır.	MTP, cis-TRM, COD, AMP, MOR, HCD ve MEP	AAT numunelerindeki yasa dışı uyuşturucu konsantrasyonları Analiz edilen 22 hedef yasa dışı uyuşturucudan, metabolitleri de dahil olmak üzere yalnızca yedisi, AAT giriş numunelerinde tespit edildi. Bunlar MTP, cis-TRM, COD, AMP, MOR, HCD ve MEP idi. AAT giriş numunelerindeki baskın yasadışı uyuşturucu, konsantrasyonları 22.7e109 ng L-1 olan cis-TRM idi.	(4)
BARCELONA	2017	Barcelona'nın ana atık su arıtma tesisi	LSD, OH-LSD, HER, ALP, THC, AM, MA, MDMA, EPH, COC, BE, MOR, METH, EDDP, THC-COOH, Et-S	LSD, OH-LSD, HER, ALP ve THC hiçbir numunede tespit edilmezken, seçilen tüm ATS (AM, MA, MDMA ve EPH), kokainik bileşikler COC ve BE, opioidler MOR, METH ve EDDP, cannabinoid THC-COOH ve etanol metaboliti Et-S incelenen tüm örneklerde bulundu. CE ve benzodiazepin DIA da incelenen numunelerin sırasıyla %83'ünde ve %71'inde mevcut olan, gelen atık suda çok yaygındı. Eroin metaboliti 6ACM, analiz edilen atık su numunelerinin yalnızca %20'sinde bulundu.	(5)

HIRVATİSTAN	2016	Za greb, Zadar, Karlovac, Vinkovci, Bjelovar ve Varazdin şehir atık suları	6-AM, MOR, MG, COC, BE, AMP, MDMA, ecstasy, MAMP, THC-COOH, THC-OH, MTHD, EDDP, COD	Analiz edilen numunelerin neredeyse tamamı (%99–%100) ölçülebilir konsantrasyonlarda MOR, BE, COC, COD, EDDP ve THC-COOH içerirken çoğu (%83–98) tespit edilebilir konsantrasyonlarda MG, MDMA, MTHD ve THC- OH içerir. Buna karşılık, 6-AM ve AMP dahil olmak üzere bazı analitler büyük şehirlerin (Zagreb, Zadar) atık sularında oldukça sık (%94- 100) tespit edilirken, geri kalan 4 şehrin atık sularındaki konsantrasyonları esas olarak yöntem algılama sınırının altındadır. En yüksek ortalama konsantrasyonlar BE (190 ± 89 ng/L), MOR (178 ± 95 ng/L) ve THC- COOH (132 ± 27 ng/L) için belirlendi.	(6)
ZAGRED (HIRVATİSTA N)	2009	Zagreb şehrinin merkezi atık su arıtma tesisi (AAT)	Eroin, kokain, esrar, amfetamin ve ecstasy, benzoilekgonin, EDDP, THC-COOH, 6-Asetil morfin	RW'deki en yüksek konsantrasyon seviyeleri morfin (294 83 ng/L), benzoilekgonin (186 59 ng/L), kodein (262 51 ng/L) ve EDDP (128 20 ng/L). Ölçülen diğer tüm bileşiklerin ortalama konsantrasyon seviyeleri önemli ölçüde daha düşüktü. Kural olarak, RW'deki ana ilaçlar kokain (56 19 ng/L) ve metadonun (52 6 ng/L) konsantrasyonu, ana metabolitleri olan benzoilekgonin ve	(7)

				EDDP'nin konsantrasyonunda n önemli ölçüde daha düşüktü. THC-COOH konsantrasyon seviyeleri nispeten sabitti ve ortalama 60 23 ng/L konsantrasyonla sonuçlanırken, amfetaminlerin konsantrasyon seviyeleri (amfetamin: 9,9 7,8 ng/L; MDMA: 6,8 7,7 ng/L) sabitti. Eroin metaboliti olan 6-asetil morfin (12 5 ng/L) için oldukça düşük ancak ölçülebilir konsantrasyon içeriyordu.	
ÇİN	2015	Çin'in 4 büyük nehri olan Yangtze Nehri, İnci Nehri, Songhua Nehri ve Sarı Nehir'den yüzey suyu örnekleri toplandı	METH, AMP, KET, NK, MOR, COD, COC, BE, MDMA, MDA, MTD, EDDP	İncelenen uyuşturucular arasında en yüksek sıklıkta ve konsantrasyonda metamfetamin ve ketamin tespit edildi. Güney yüzey sularında daha fazla metamfetamin ve ketamin oluşumu, güney Çin'de iki uyuşturucunun daha fazla kötüye kullanılmasına ve daha gizli üretimine bağlandı.	(8)
BREZİLYA KİYI BÖLGESİ	2015	Subtropikal bir kıyı bölgesinden (Santos, Brezilya) alınan deniz suyu	Kokain, Benzoilekgonin	Yasadışı bir ilaç (kokain) ve bunun ana insan metaboliti (benzoilekgonin), Santos Körfezi'nden alınan deniz suyunda en az bir kez, 100 ila 1000 arasında değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Ng·L ⁻¹ 'den µg·L ⁻¹ 'e .	(9)
MANAUS, AMAZONAS, BREZİLYA	2014	Rio negro ve Amazonans nehri	Kokain, benzoilekgonin, Farmasötikler		(10)
BREZİLYA FEDERAL BÖLGESİ	2012	Melchior, Asa-Sul, Samambaia, Asa-Norte, Paranoá ve Riacho Fundo AAT	Kokain, benzoilekgonin COC, AMP, MDMA, METH, MTD ve HER	Kokain ve/veya benzoilekgonine ise biri hariç kentsel akarsu örneklerinin hepsinde tespit edildi.	(11)
BRÜKSEL, BELÇİKA					

BELÇİKA	2010	Brüksel Kuzey Atık Su Arıtma Tesisi	Kokain (COC) ve metabolitleri, benzoilekgonin (BE) ve ekgonin metil esteri (EME)	İncelenen tüm AAT'lerde BE konsantrasyonlarını n COC için elde edilenlerden daha yüksek olduğunu gözlemlemek mümkündür. BE seviyeleri 663 ile 9719 ng L-1 arasında, COC ise 222 ile 3690 ng L-1 arasında değişmiştir.	(12)
	2008	AAT'ler (n = 37), Belçika'da kokain kullanımına ilişkin genel bir tablo çizilebilmesi için hizmet ettikleri kişi sayısına ve coğrafi konumlarına göre seçilmiştir.		COC, AMP ve MDMA için önemli ölçüde daha yüksek bir hafta sonu kullanımı gözlenirken HER ve MTD için önemli bir günlük varyasyon bulunamadı. METH tüketimi önemsizdi. EME tespit edilemezken, COC ve BE, Belçika'ya yayılmış AAT'lerden toplanan tüm atık su numunelerinde ölçülebildi. COC ve BE, sırasıyla <1 ila 753 ng/L ve <1 ila 2258 ng/L arasında değişen konsantrasyonlarla saptanabilirdi. Kötüye kullanılan kokainin yerel miktarını hesaplamak için BE konsantrasyonları kullanıldı. En yüksek değerler (1000 kişi başına 1,8 g/güne kadar kokain) büyük şehirlerde ve hafta sonlarında bulundu.	(13)

SLOVAKYA	2014	Bratislava, Petržalka, Košice ,Prešov B., Bystrica, Zvolen ,Trenčín ,Piešťany atık su noktaları	Amfetamin, metamfetamin kokain, esrar ve ecstasy	Slovakya’da, en yüksek metamfetamin tüketimi düzeyi Petržalka’da bulundu; burada bu uyuşturucunun kanalizasyondaki ortalama övgöl yükü 169 mg/gün/1000 kişi idi; sonraki en yüksek yükler Piešťany (128 mg/gün/1000 kişi) ve Bratislava’da (124 mg/gün/1000 kişi) tespit edildi. Çalışmamızda amfetamin, ecstasy ve can nebis tüketimi diğer Avrupa şehirleriyle karşılaştırılabilirken , kokain tüketimi daha düşüktü.	(14)
PORTEKİZ /LİZBON	2013	Giriş suyu numuneleri, Portekiz’in Lizbon bölgesindeki ana atık su arıtma tesisinden (Alcântara-ETAR) toplanmıştır.	Kokain (COC), benzoilekgonin (BE) ve kotinin (CT)	Atık su numunelerindeki kotinin konsantrasyonu 1,13 µg/L ila 3,50 µg/L (ortalama 2,59 µg/L) arasında değişmiştir.	(15)
KANADA	2010	Üç Kanada kentindeki atık su arıtma tesisleri	COC, BE, amfetamin, metamfetamin ve ecstasy (yani MDMA)	MDA ve bazen metamfetamin ve amfetamin hariç tüm hedef ilaçlar, üç AAT’den gelen arıtılmamış atık suların bileşik numunelerinde> LOQ konsantrasyonların da tespit edildi. Arıtılmamış atık su örneklerinde BE ve kokain konsantrasyonları sırasıyla 287 ve 2624 ng/L ve 209 ve 823 ng/L arasında değişmiştir.	(16)
PARİS/ FRANSA	2009	Paris güney banliyösü, Paris şehri ve batı banliyösü, Ayrıcalıklı kentsel sektör, Düşük gelirli bölge AAT	Kokain, amfetamin, 3,4-metilendioksi metamfetamin (MDMA) ve buprenorfin.	Amfetamin nadiren tespit edildi. Kokain ve BZE, sırasıyla 5 ila 282 ng L1 ve 15 ila 849 ng L1 seviyelerinde ölçüldü. MDMA ve buprenorfin konsantrasyonları 20 ng L1’in altında kaldı. MDMA tüketiminin kokainden daha	(17)

				düşük seviyelerde olduğu tahmin ediliyor.	
GÜNEY GALLER	2008	Taff Nehri Ely Nehri	Amfetamin, benzoilekgonin, Kokain	İncelenen yasa dışı uyuşturucular, nehirlerde düşük ng L1 seviyelerinde bulundu. Ortalama günlük amfetamin, kokain ve ana metaboliti benzoilekgonin yükleri sırasıyla şu şekildeydi: sırasıyla 8, 1,2 ve 39 g günl. Yüzey sularında sık sık meydana gelmeleri, öncelikle yüksek oranda yasadışı kullanımlarıyla ilişkilidir ve yetersiz arıtılmış atık su atıklarının deşarjı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.	(18)
İTALYA	2005	Po Nehri ve İtalyan şehirlerinin kentsel atık su arıtma tesisleri	Kokain ve benzoilekgonin	Nüfuslu alanların yüzey sularında kokain ve BE'nin bulunduğunu ve ölçülebilir olduğunu gösterildi. En büyük İtalyan nehri olan Po, beş milyon kişilik bir toplama havzasıyla, günde yaklaşık 4 kg kokain eşdeğerini istikrarlı bir şekilde taşıyordu. Bu, her 1000 genç yetişkin için ortalama günlük en az 27 ± 5 doz (her biri 100 mg) anlamına gelir; bu, resmi ulusal rakamları büyük ölçüde aşan bir tahmindir.	(19)

Tablo 1 'de görülebileceği gibi Kore, Barselona, Hırvatistan, Brezilya (kıyı bölgesi, Federal bölgesi, Brüksel), Slovakya, Portekiz, Kanada, Fransa, Güney Galler ve İtalya olmak üzere makale tarihi günümüze en yakın olandan en uzak olana doğru sıralanarak tablolastırılmıştır. Ülkelerin farklı yerlerindeki atık su tesislerinden alınan örneklemeler analiz edilerek yasadışı uyuşturucuların ve onların metabolitlerinin konsantrasyonları analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına

göre Barselona ana atık su tesisinden alınan numunede LSD, OH-LSD, HER, ALP ve THC hiçbir numunede tespit edilmezken, seçilen tüm ATS (AM, MA, MDMA ve EPH), kokainik bileşikler COC ve BE, opioidler MOR, METH ve EDDP, kannabinoid THC-COOH ve etanol metaboliti Et-S incelenen tüm örneklerde saptanmıştır. CE ve benzodiazepin DIA da incelenen numunelerin sırasıyla %83'ünde ve %71'inde mevcut olan, gelen atık suda çok yaygındı şeklinde sonuca varılmıştır. Numune içerisinde araştırılan yasadışı maddelerin veya metabolitlerinin varlığına her örnekleme rastlanılmıştır.

2. EVLERİN YASADIŞI UYUŞTURUCU İLE KONTAMİNASYONU

Evlerde metamfetamin üretimi veya metamfetamin kullanmaktan kaynaklanan metamfetamin kontaminasyonu birçok ülkede artan bir sorundur. Metamfetamin üretiminin çoğu evlerde yapılmaktadır. Bir mülke polis tarafından el konulmadığı sürece, genellikle evin metamfetamin içmek veya üretmek için kullanıldığına dair hiçbir kanıt yoktur ve mülk kiralayanlar veya satın alanlar genellikle evlerinin kirlendiğinden habersiz olabilmektedir. Kullanıcı olmayanlar, ev ortamındaki yüzeylerde yüksek düzeyde yasa dışı uyuşturucu kalıntılarına temas (üçüncü el maruziyet) sonucunda maruziyetten etkilenebilir. Halk sağlığını korumak için, konut ve ticari binalar için iç mekân yüzey kalıntılarına ilişkin yönergeler mevcuttur. Avustralya'da metamfetamin için araştırma seviyeleri mesken ve ticari mülkler için sırasıyla 100 cm² başına 0,5 µg metamfetamin ve 10 µg/100 cm²'dir. Bu kılavuz değerleri, iyileştirme için hem değerlendirme hem de doğrulama için tetikleyici görevi görmektedir⁽²⁰⁾.

Yeni Zelanda yönetmeliğine göre ise Sağlık Bakanlığı (SB, Yeni Zelanda) yönergeleri daha önce, yüzey bezleri kullanılarak ölçülen kalıntı metamfetaminin, temizlik olarak kullanılan bir mesken için dekontaminasyon sonrası yeniden kullanım metamfetamin seviyesi olarak 0,5 µg/100cm²'yi geçmemesini tavsiye etmiştir⁽¹⁾.

Metamfetamin içilmesinden kaynaklanan kontaminasyonun muhtemelen evlerde metamfetamin üretiminden kaynaklanandan daha az olduğu varsayılırken, araştırmalar birden fazla sigara seansı yapılırsa (deneysel verilere dayalı olarak) sigaradan 1,5–5 µg/100 cm² seviyelerine ulaşılabilirliğini göstermiştir. Avustralya'daki eski gizli uyuşturucu laboratuvarlarından elde edilen veriler, test edilen klan laboratuvarlarının yaklaşık %50'sinin 10 µg/100 cm²'ye kadar düzeylere sahip olduğunu, geri kalanının ise 4000 µg/100 cm²'ye kadar yüksek düzeyler bildirdiğini bulmuştur.

Bir evdeki metamfetamin kontaminasyonunun değerlendirmesi (Avustralya'da) Avustralya Suç Komisyonu tarafından aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir:

(a) Tesis içinden en az beş yüzey silme numunesi alınması.

(b) Kontaminasyon kanıtı gösteren alanlardan, ilaç üretim sürecinde kullanılan yüzeylerden ve 16 yaşından küçük bir çocuğun yaşadığı herhangi bir odadan yüzey silme örneklerinin alınmasıdır. Numune alma genellikle potansiyel

olarak kontamine olmuş bir evin duvarlarından ve diğer yüzeylerinden yüzey silme örneklerinin toplanmasına odaklanmaktadır. Üretimin gerçekleşmesinden bu yana geçen süre önemli olmasına rağmen (beş yıldan fazla), üretilirken evin bir parçası olan ev eşyalarında (panjurlar, halılar, duvarlar, vb.) hatta elektrikli süpürge makinesinin toz haznesinde kirlenme seviyeleri son derece yüksek bulunabilmektedir. (En fazla metamfetamin kütlesinin panjurların içerisinde olduğu bildirilmektedir.) Ayrıca metamfetamin üretildikten sonra eve getirilen eşyalarda (kilim, oyuncak, yatak vb.) kirlenmelerin olabileceği görülmüştür. Böylece hem silme örnekleme hem de toplu örneklerin analizi, metamfetaminin parçalanmadığını veya çıkarılmadığını ve kontamine nesnelerden kontamine olmayan nesnelere aktarılabilirdiği sonucuna varılmıştır ⁽²⁰⁾.

Yüzey silme örneklemleri analizlerinden yararlanarak:

Oda Tipi: Salon, yatak odası, mutfak, koridor, banyo, çamaşırhane oda tiplerin de metamfetamin saptanabilmektedir.

Yüzey Tipleri: Duvarlar ve tavanlar en fazla silmenin olduğu yüzey tipleridir.

En yüksek ortalama metamfetamin konsantrasyonunu gösteren yüzey tipi “mobilya” yüzey tipi sonrasında ise kapı yüzeyleri, sabit cihazlar ve mertekler/kirişler bir sonraki en yüksek ortalamayı gösterebilmektedir şeklinde sonuçlara varılabilmektedir ⁽¹⁾.

Giysiler, kumaşlar ve döşemelik eşyalar kolaylıkla kirlenebilmekte; ancak standart bir çamaşır makinesi kullanılarak metamfetaminin %91’ den fazlasının giderildiği bulunmuştur ⁽²⁾.

3. BANKNOTLAR ÜZERİNDEKİ YASADIŞI UYUŞTURUCU KONTAMİNASYONU

Kokain, 3-benzoiloksi-8-metil-8-azabisiklo [3.2.1] oktan-2 karboksilik asit metil ester, dünyada en yaygın şekilde kötüye kullanılan yasadışı uyuşturuculardan birisi olarak görülmektedir. Yalnızca ABD’de, 6 milyon kişi düzenli olarak yılda kokain kullandığını ve maliyeti 35-70 milyar ABD doları olan 259 ila 447 metrik ton kokain tükettiğini bildirmektedir. Kokain kötüye kullanımı tüm sosyal, ırksal ve ekonomik sınırları aşmaktadır. Birçok kokain kullanıcısı, bu ilacı koklamak için sarılı bir banknot kullanır⁽³⁾. 1980’lerin ortalarından beri Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerindeki kâğıt para birimlerinin uyuşturucu ticareti ve tüketimi sırasında kokain kalıntısı ile kirlendiği bilinmektedir. Banknotlarda eser miktarda yasa dışı uyuşturucu bulunması, bir şüpheli ile bu uyuşturucular arasında bağlantı kurmak için sıklıkla adli delillerin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Adli tıp bilim adamları, yasadışı uyuşturucu kullanımının epidemiyolojisini inceleme çabasının bir parçası olarak artık kokaini kâğıt para birimlerinde de ölçmektedirler⁽⁴⁾. Bununla birlikte, ele geçirilen tonlarca uyuşturucu, bağımlılık için tedavi arayan kişi sayısı, uyuşturucuya bağlı ölüm oranı ve uyuşturucu kullanımı anketlerine verilen yanıtlar gibi geleneksel veriler önyargılı ve hatalı olabilmektedir; para ve kanalizasyondaki atık su, yasadışı uyuşturucu kullanımı hakkında nesnel ve zamanında epidemiyolojik bilgi sağlayabilecektir ⁽⁵⁾.

Bir dizi yayınlanmış çalışma, genel para arzından toplanan çeşitli kâğıt paralarda kokain bulunduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda, test edilen banknotların %79 ila %92,8’inde genel para arzından 1 ABD doları tutarındaki banknotlarda kokain bulunduğunu ve 1327 lJg/banknota varan konsantrasyonlarla göstermiştir. Diğer çalışmalar, çeşitli banknotlarda eroin, 6-asetilmorfin, morfin, fensiklidin, metamfetamin, amfetamin ve metilendioksimetamfetamin (MDMA) bulunduğunu göstermiştir⁽²⁶⁾.

Kâğıt paralar üzerinde A9-tetrahidrokanabinol (THC) tespiti literatürde seyrek olarak bildirilmiştir. Genel dolaşımdaki para biriminde esrarın, özellikle Ag-tetrahidrokanabinol (THC), kannabinol (CBN) ve kannabidiolün (CBD) genel kantitatif “arka plan seviyelerine” ilişkin çok az referans olduğunu göstermektedir ^(25,27).

Bu çalışma, yasadışı uyuşturucu kontaminasyonunun yalnızca özel alanlarla sınırlı kalmayıp, ekosistemden insan yaşamının en yakın çevresine kadar uzanan geniş bir yayılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Analizler, su ekosistemlerinin ciddi bir uyuşturucu kalıntısı yükü taşıdığını gösterirken, bu durumun biyolojik çeşitlilik ve halk sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini düşündürmektedir. Aynı zamanda, evlerin iç mekan yüzeylerindeki kontaminasyon seviyeleri, pasif maruziyet riskini gündeme getirerek, özellikle hassas gruplar için yeni bir halk sağlığı endişesi yaratmaktadır. Son olarak, banknotlar üzerindeki yaygın uyuşturucu izleri, bu maddelerin kentsel dolaşımdaki yayılım hızını ve ulaştığı finansal sistemin boyutunu somut bir şekilde gözler önüne sermektedir. Sonuç olarak, uyuşturucu kontaminasyonu artık çevresel, sosyal ve ekonomik boyutları olan çok katmanlı bir kirlilik sorunu olarak ele alınmalı; bu tehdidin azaltılması için bütüncül izleme, arıtma teknolojileri ve etkili halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Pal R, Megharaj M, Kirkbride KP, Naidu R. Illicit Drugs And The Environment—A Review. *Sci Total Environ.* 2013;463-464:1079-1092. Doi: 10.1016/J.Scitotenv.2012.05.086 PMID:22726813
- Fontes MK, Maranhão LA, Pereira CDS. Review On The Occurrence And Biological Effects Of Illicit Drugs In Aquatic Ecosystems. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(25):30998-31034. Doi:10.1007/S11356-020-08375-2 PMID: 32361972
- Ort C, Van Nuijs AL, Berset JD, Et Al. Spatial Differences And Temporal Changes In Illicit Drug Use In Europe Quantified By Wastewater Analysis. *Addiction.* 2014;109(8):1338-1352. Doi:10.1111/Add.12570 PMID:24861844
- Kim KY, Ekpeghere KI, Jeong HJ, Oh JE. Effects Of The Summer Holiday Season On UV Filter And Illicit Drug Concentrations In The Korean Wastewater System And Aquatic Environment. *Environ Pollut.* 2017; 227:587-595. Doi:10.1016/J.Envpol.2017.04.055 PMID:28527425
- Mastroianni N, López-García E, Postigo C, Barceló D, López De Alda M. Five-Year Monitoring Of 19 Illicit And Legal Substances Of Abuse At The Inlet Of A Wastewater Treatment Plant In Barcelona (NE Spain) And Estimation Of Drug Consumption Patterns And Trends. *Sci Total Environ.* 2017;609:916-926. Doi:10.1016/J.Scitotenv.2017.07.126 PMID:28783904
- Krizman I, Senta I, Ahel M, Terzić S. Wastewater-Based Assessment Of Regional And Temporal Consumption Patterns Of Illicit Drugs And Therapeutic Opioids In Croatia. *Sci Total Environ.* 2016;566-567:454-462. Doi:10.1016/J.Scitotenv.2016.05.075 PMID:27232972
- Terzić S, Senta I, Ahel M. Illicit Drugs In Wastewater Of The City Of Zagreb (Croatia)—Estimation Of Drug Abuse In A Transition Country. *Environ Pollut.* 2010;158(8):2686-2693. Doi:10.1016/J.Envpol.2010.04.020 PMID: 20510491
- Occurrence Of Illicit Drugs In Surface Waters In China Laboratory Of Earth Surface Processes, College Of Urban And Environmental Sciences, Peking University, Beijing, 100871, PR China
<https://doi.org/10.1016/J.Envpol.2016.02.036>
- Pereira CDS, Maranhão LA, Cortez FS, Et Al. Occurrence Of Pharmaceuticals And Cocaine In A Brazilian Coastal Zone. *Sci Total Environ.* 2016;548-549:148-154. Doi:10.1016/J.Scitotenv.2016.01.051 PMID:26802343
- Estimating Cocaine Consumption In The Brazilian Federal District (FD) By Sewage Analysis Adriano O. Maldaner,*,A Luciana L. Schmidt,A Marco A. F. Locatelli,B Wilson F. Jardim,B Fernando F. Sodré,C Fernanda V. Almeida,C Carlos Eduardo B. Pereirad And Cristiano M. Silvad DOI: 10.1111/jawr.12164

- Estimating cocaine consumption in the Brazilian Federal District (FD) by sewage analysis. Articles j. Braz.Chem.Soc.23 (5) May 2012
<https://doi.org/10.1590/S0103-50532012000500011>
- Van Nuijs AL, Mougel JF, Tarcomnicu I, Et Al. Sewage Epidemiology—A Real-Time Approach To Estimate The Consumption Of Illicit Drugs In Brussels, Belgium. *Environ Int.* 2011;37(3):612-621.
Doi:10.1016/J.Envint.2010.12.006 PMID:21257204
- Van Nuijs AL, Pecceu B, Theunis L, Et Al. Cocaine And Metabolites In Waste And Surface Water Across Belgium [Published Correction Appears In Environ Pollut. 2009 Jun;157(6):1968-9]. *Environ Pollut.* 2009;157(1):123-129.
Doi:10.1016/J.Envpol.2008.07.020 PMID:18789832
- Mackuľák T, Skubák J, Grabic R, Et Al. National Study Of Illicit Drug Use In Slovakia Based On Wastewater Analysis. *Sci Total Environ.* 2014;494-495:158-165. Doi:10.1016/J.Scitotenv.2014.06.089 PMID:25046607
- Lopes A, Silva N, Bronze MR, Ferreira J, Morais J. Analysis Of Cocaine And Nicotine Metabolites In Wastewater By Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. Cross Abuse Index Patterns On A Major Community. *Sci Total Environ.* 2014;487:673-680.
Doi:10.1016/J.Scitotenv.2013.10.042 PMID:24200094
- Metcalfe C, Tindale K, Li H, Rodayan A, Yargeau V. Illicit Drugs In Canadian Municipal Wastewater And Estimates Of Community Drug Use. *Environ Pollut.* 2010;158(10):3179-3185. Doi:10.1016/J.Envpol.2010.07.002
PMID:20667638
- Karolak S, Nefau T, Bailly E, Solgadi A, Levi Y. Estimation Of Illicit Drugs Consumption By Wastewater Analysis In Paris Area (France). *Forensic Sci Int.* 2010;200(1-3):153-160. Doi:10.1016/J.Forsciint.2010.04.007
PMID:20447786
- Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ. The Occurrence Of Pharmaceuticals, Personal Care Products, Endocrine Disruptors And Illicit Drugs In Surface Water In South Wales, UK. *Water Res.* 2008;42(13):3498-3518.
Doi:10.1016/J.Watres.2008.04.026 PMID:18514758
- Zuccato E, Chiabrando C, Castiglioni S, Et Al. Cocaine In Surface Waters: A New Evidence-Based Tool To Monitor Community Drug Abuse. *Environ Health.* 2005;4:14. Published 2005 Aug 5. Doi:10.1186/1476-069X-4-14
PMID:16083497
- Wright J, Walker GS, Ross KE. Contamination Of Homes With Methamphetamine: Is Wipe Sampling Adequate To Determine Risk?. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19):3568. Published 2019 Sep 24.
Doi:10.3390/Ijerp16193568 PMID:31554257

- Russell M, Ivory B, Mckinnel M. Assessment Of Contamination Levels In Methamphetamine-Tested Properties In New Zealand. *Forensic Sci Int.* 2019;304:109971. Doi:10.1016/J.Forsciint.2019.109971 PMID:31610332
- Kuhn EJ, Walker GS, Whiley H, Wright J, Ross KE. Household Contamination With Methamphetamine: Knowledge And Uncertainties. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4676. Published 2019 Nov 23. Doi:10.3390/Ijerp16234676 PMID:31771211
- Zuo Y, Zhang K, Wu J, Rego C, Fritz J. An Accurate And Nondestructive GC Method For Determination Of Cocaine On US Paper Currency. *J Sep Sci.* 2008;31(13):2444-2450. Doi:10.1002/Jssc.200800117 PMID:18646272
- Lavins ES, Lavins BD, Jenkins AJ. Cannabis (Marijuana) Contamination Of United States And Foreign Paper Currency. *J Anal Toxicol.* 2004;28(6):439-442. Doi:10.1093/Jat/28.6.439 PMID:15516293
- Oyler J, Darwin WD, Cone EJ. Cocaine Contamination Of United States Paper Currency [Published Correction Appears In J Anal Toxicol 1998 Jul-Aug;22(4):15]. *J Anal Toxicol.* 1996;20(4):213-216. Doi:10.1093/Jat/20.4.213 PMID:8835657
- Bones J, Macka M, Paull B. Evaluation Of Monolithic And Sub 2 Microm Particle Packed Columns For The Rapid Screening For Illicit Drugs—Application To The Determination Of Drug Contamination On Irish Euro Banknotes. *Analyst.* 2007;132(3):208-217. Doi:10.1039/B615669j PMID:17325753
- Ebejer KA, Lloyd GR, Brereton RG, Carter JF, Sleeman R. Factors Influencing The Contamination Of UK Banknotes With Drugs Of Abuse. *Forensic Sci Int.* 2007;171(2-3):165-170. Doi:10.1016/J.Forsciint.2006.11.004 PMID:17175125

BÖLÜM 5

Balık Beslemede Sürdürülebilirlik: İklim Adaptasyonu ve Çevresel Etki Analizi

Oğuz Koray Bacaksız¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Savaştepe Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, 0000-0002-4139-0899

1. GİRİŞ

Son yıllarda küresel iklim değişikliği, yalnızca karasal iklim koşullarını ve bu koşullarda yaşayan organizmaları değil, aynı zamanda su ürünleri yetiştiriciliğini de doğrudan ve dolaylı biçimde etkileyen başlıca çevresel baskı unsurlarından biri olarak ortaya çıkmıştır (Blümmel ve ark., 2015). Atmosferik sıcaklık ortalamalarındaki artış, yağış rejimlerindeki düzensizlikler, su sıcaklıklarının yükselmesi, pH değerlerinin asidifikasyonu ve ekstrem iklim olaylarının giderek artan sıklığı; sucul ekosistemlerin yapısını, üretim kapasitesini ve yetiştiricilik sistemlerinin sürdürülebilirliğini kayda değer biçimde etkilemektedir. Bu çevresel değişimler, özellikle yoğun yetiştiricilik uygulamalarında balıkların fizyolojik homeostazı, büyüme performansı, sağlık durumu ve besin madde gereksinimleri üzerinde kritik sonuçlar oluşturmaktadır (Priya ve ark., 2023).

Su ürünleri yetiştiriciliği, küresel ölçekte artan hayvansal protein talebinin karşılanmasında stratejik bir konumda yer almakta ve nüfus artışı ile gıda güvenliği üzerindeki baskılar nedeniyle hızla genişlemektedir. Ancak bu büyümenin sürdürülebilirliği, yem kaynaklarının etkin kullanımına ve çevresel etkilerin azaltılmasına doğrudan bağlıdır (Kim ve ark., 2019). Balık yemleri, üretim maliyetlerinin en büyük bileşenlerinden biri olmasının yanı sıra, yetiştiricilik faaliyetlerinin çevresel ayak izini belirleyen temel girdilerden biridir. Bu bağlamda, iklim değişikliğinin yarattığı koşullar dikkate alınarak balık besleme stratejilerinin yeniden değerlendirilmesi ve yem formülasyonlarında yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesi kaçınılmaz bir gereklilik haline gelmiştir (Makkar, 2018).

Artan su sıcaklıkları ve çevresel stres faktörleri, balıkların metabolik aktivitelerini, yem tüketim düzeylerini ve yemden yararlanma verimliliğini doğrudan etkilemektedir. Bu durum, geleneksel besleme yaklaşımlarının pek çok yetiştiricilik koşulunda yetersiz kalmasına neden olmakta; dolayısıyla tür, yaş, üretim sistemi ve çevresel parametrelere özgü dinamik besleme modellerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bununla birlikte, iklim değişikliğinin yem hammaddelerinin arzı ve kalitesi üzerinde yarattığı baskılar, özellikle balık unu ve balık yağı gibi konvansiyonel yem bileşenlerinin sürdürülebilirliğini tartışmalı hale getirmektedir (den Hartog ve Sijtsma, 2013).

Son yıllarda su ürünleri besleme bilimi, iklim değişikliğine uyum, atıkların yeniden değerlendirilme stratejileri konularında alternatif protein ve lipid kaynaklarının kullanımı, fonksiyonel yem katkılarının entegrasyonu ile stres azaltıcı ve bağışıklık sistemi destekleyici besleme yaklaşımlarına odaklanmaktadır. Bununla birlikte, yem üretim süreçlerinin çevresel etkilerinin değerlendirilmesi, özellikle sera gazı emisyonları ve karbon ayak izi göstergeleri üzerinden giderek daha kritik bir önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, yaşam döngüsü analizi (Life Cycle Assessment - LCA) gibi metodolojik yaklaşımlar, balık yemlerinin çevresel performansının nesnel biçimde ölçülmesine imkân

tanımakta ve sürdürülebilir yem formülasyonlarının geliştirilmesine bilimsel bir zemin oluşturmaktadır (Silva ve ark., 2018).

Veteriner hekimlik ve hayvan besleme uygulamaları çerçevesinde değerlendirildiğinde, iklim değişikliğinin balık sağlığı ve beslenmesi üzerindeki etkilerinin yalnızca üretim verimliliği bağlamında değil, aynı zamanda hayvan refahı, hastalık direnci ve ürün kalitesi açısından da ele alınması gerekmektedir. Besleme ile çevresel stres faktörleri arasındaki etkileşimlerin anlaşılması, iklim değişikliği koşullarında daha dayanıklı ve sürdürülebilir yetiştiricilik sistemlerinin inşasında kritik bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmada; iklim değişikliğinin su ürünleri yetiştiriciliğinde balık besleme stratejileri ve yem formülasyonları üzerine olan etkileri güncel bilimsel literatür ışığında derlenmeye çalışılmıştır. Bu bağlamda sürdürülebilir besleme yaklaşımları, alternatif yem bileşenlerinin kullanımı ve karbon ayak izi perspektifi bütüncül bir analizle değerlendirilmeye gayret gösterilmiştir.

2. İklim Değişikliğinin Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Balık Besleme ve Fizyolojik Performans Üzerindeki Etkileri

İklim değişikliğinin sucul ekosistemler üzerindeki en belirgin yansımalarından biri, su sıcaklıklarında gözlenen artıştır. Poikilotermik organizmalar olan balıklar, vücut sıcaklıklarını büyük ölçüde çevresel koşullara bağlı olarak düzenledikleri için, su sıcaklığındaki dalgalanmalar fizyolojik fonksiyonlarını ve metabolik hızlarını doğrudan etkilemektedir. Bu değişimler, besin madde gereksinimlerinde farklılaşmalara yol açmakta ve yetiştiricilik sistemlerinde optimum sıcaklık aralığının aşılması durumunda metabolik dengenin bozulmasına, dolayısıyla büyüme performansında ve üretim verimliliğinde kayıplara neden olabilmektedir (Goddard, 2009).

2.1. Artan Su Sıcaklıklarının Balık Metabolizması ve Fizyolojisi Üzerindeki Etkileri

Sucul ortamlarda ortalama su sıcaklıklarının yükselmesi, balıklarda bazal metabolik hız artışına, oksijen tüketiminin yükselmesine ve enerji gereksinimlerinin belirgin biçimde değişikliklere neden olmaktadır. Metabolik hızdaki bu artış, kısa vadede yem tüketiminde artış olarak görülse dahi sıcaklık stresine uzun süreli maruziyet durumunda yem alımında azalma, yemden yararlanma oranlarında düşüş ve büyüme performansında gerileme gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkardığı ifade edilmektedir (Azavedo ve ark., 1998). Özellikle bu canlıların uzun süreli yüksek sıcaklık koşullarına maruz kalması sindirim enzimlerinin aktivitesinde bozulmalara, besin maddelerinin emiliminde azalmaya ve enerji metabolizmasında düzensizliklere neden olduğu bildirilmiştir (Lall ve Tibbetts, 2009).

Artan su sıcaklıkları, balıklarda protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını farklı düzeylerde etkilemektedir. Uzun süreli sıcaklık stresine

maruz kalınması, protein katabolizmasının hızlanmasına ve serbestleşen amino asitlerin anabolik süreçler yerine enerji kaynağı olarak kullanılmasına yol açmaktadır. Bu durum, büyüme için ayrılan amino asit miktarının azalmasına ve dolayısıyla büyüme performansının olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (Lovell, 1991).

Lipid metabolizmasında ise esansiyel yağ asitlerinin kullanımı ve depolanmasında meydana gelen değişiklikler, hücresel membran bütünlüğünün bozulmasına ve enzimatik ile biyokimyasal reaksiyonlarda görev alan metabolitlerin yapısında düzensizliklere yol açmaktadır. Bu bozulmalar, fizyolojik fonksiyonlar üzerinde doğrudan olumsuz etkiler yaratmaktadır. Karbonhidrat metabolizması ise türlere bağlı olarak sınırlı bir adaptasyon kapasitesi göstermekte; ancak stres koşullarında glikojenez homeostazisinin bozulduğu ve enerji metabolizmasının dengesizleştiği bildirilmektedir (Cowey ve Cho, 1993).

İklim değişikliğinin en belirgin sonuçlarından biri olan su sıcaklıklarındaki artış, balıkların fizyolojik süreçlerini doğrudan etkilemektedir. Ektoterm organizmalar olarak balıkların metabolik hızları çevresel sıcaklığa bağımlı olduğundan, sıcaklık yükselmesi oksijen tüketimini artırmakta, enerji metabolizmasını hızlandırmakta ve besin maddelerinin kullanım etkinliğini değiştirmektedir. Bu durum, yem tüketim davranışlarını ve yemden yararlanma oranlarını doğrudan etkileyerek üretim verimliliğini sınırladığı bildirilmiştir (Lall ve Kaushik, 2021).

Metabolik hızdaki artış, balıkların oksijen gereksinimini yükseltmekte ve özellikle yoğun yetiştiricilik sistemlerinde oksijen sınırlılığına bağlı stres riskini artırmaktadır. Dolayısıyla, iklim değişikliğinin yol açtığı sıcaklık dalgalanmaları karşısında balık besleme stratejilerinin adaptif ve dinamik biçimde yeniden tasarlanması kaçınılmaz bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır (Buentello, Gatlin ve Neill, 2000).

Ortaya çıkan fizyolojik değişimler, balıkların besin madde gereksinimlerinin yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Yüksek sıcaklık koşullarında enerji yoğunluğu optimize edilmiş, sindirilebilirliği yüksek ve metabolik stresi azaltmaya yönelik yem formülasyonlarının geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra vitamin ve mineral gereksinimlerindeki farklılaşmalar dikkate alınmalı; özellikle antioksidan kapasiteyi destekleyen mikro besin maddelerinin rasyondaki düzeyleri yeniden düzenlenmelidir.

2.2. Balıklarda Stres Fizyolojisi ile Bağışıklık-Beslenme Etkileşimi

İklim değişikliğine bağlı çevresel stres faktörleri, balıklarda fizyolojik stres yanıtlarının ortaya çıkmasına neden olmakta ve bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı etkiler yaratmaktadır. Su sıcaklığındaki ani veya uzun süreli artışlar, hipotalamus-hipofiz-interrenal (HHI) ekseninin aktivasyonunu tetikleyerek

kortizol salınımını artırmakta; bu hormonal yanıt enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesine ve immün fonksiyonların baskılanmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bu süreç, balıkların hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını zayıflatmakta, patojenlere karşı dirençlerini azaltmakta ve hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır. Özellikle bu durum, yoğun yetiştiricilik yapılan sistemlerde ekonomik kayıpları artıran önemli bir risk faktörü olarak ifade edilmiştir (Trichet, 2010).

Beslenme, stres ve bağışıklık arasındaki etkileşim bu noktada kritik bir rol oynamaktadır. Uygun besleme stratejileri ile stresin olumsuz etkilerinin azaltılması ve bağışıklık fonksiyonlarının desteklenmesi mümkün olabileceği belirtilmiştir (Webster, 2001). Fonksiyonel yemler ve yem katkı maddeleri, iklim değişikliği koşullarında balıkların stres toleransını ve immün kapasitesini artırmaya yönelik önemli araçlar olarak değerlendirilmektedir. Özellikle omega-3 yağ asitleri, C ve E vitaminleri gibi antioksidanlar, çinko, selenyum gibi iz elementler ile prebiyotik, probiyotik ve fitobiyotik katkılar bağışıklık yanıtının güçlendirilmesinde etkin rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bu bileşenlerin yem formülasyonlarına dengeli biçimde dahil edilmesi, balıkların çevresel stres faktörlerine karşı adaptasyon yeteneğini artırmakta ve hastalıklara karşı dirençlerini destekleyebileceği bildirilmiştir (Kiron, 2012).

Besleme yoluyla bağışıklığın desteklenmesi, yalnızca hastalıkların önlenmesi açısından değil, aynı zamanda büyüme performansının korunması ve ürün kalitesinin sürdürülebilirliği açısından da önem taşımaktadır. Sağlıklı ve dengeli beslenen balıkların et kalitesi, yağ asidi profili ve raf ömrü daha yüksek olduğu; bu da üretim verimliliği ile hayvan refahının güvence altına alınmasına katkı sağladığı ifade edilmiştir (Mei, Ma ve Xie, 2019). Dolayısıyla, iklim değişikliğinin yarattığı çevresel baskılar karşısında besleme stratejilerinin yeniden tasarlanması, sürdürülebilir yetiştiricilik sistemlerinin geliştirilmesi için kaçınılmaz bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Ortalama su sıcaklıklarındaki artış, stres yanıtları ve bağışıklık-beslenme etkileşimlerinin doğru biçimde anlaşılması, iklim değişikliğine dayanıklı ve sürdürülebilir yetiştiricilik sistemlerinin geliştirilmesinde anahtar rol oynamaktadır.

3. Su Ürünleri Beslemesinde Kaynak Çeşitliliği ve Yenilikçi Alternatifler

Su ürünleri yetiştiriciliğinde uzun yıllar boyunca balık unu ve balık yağı, yüksek biyolojik değere sahip protein ve lipid kaynakları olarak yem formülasyonlarının temel bileşenlerini oluşturmuştur. Yüksek sindirilebilirlikleri, dengeli amino asit profilleri ve uzun zincirli omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) bakımından zengin olmaları nedeniyle özellikle etçil türlerin büyüme performansı, bağışıklık fonksiyonları ve ürün kalitesi açısından vazgeçilmez bileşenler olarak kabul edilmektedir (Cho ve Kim, 2011).

Bu bileşenlerin üretimi doğrudan sucul kaynaklara bağımlıdır ve iklim değişikliği, aşırı avcılık ile çeşitliliğin sürdürülebilirliği konusundaki endişeler nedeniyle giderek daha tartışmalı hale gelmektedir. Küresel ölçekte balık unu ve balık yağı arzındaki dalgalanmalar yem maliyetlerini artırmakta, yetiştiricilik sektörünün ekonomik sürdürülebilirliğini tehdit ettiği bildirilmiştir (Hossain, Akter ve Das, 2016).

Balık ununun üretim süreçlerinde geçtiği aşamalar neticesinde yüksek karbon ayak izi, çevresel etkiler bağlamında önemli bir eleştiri konusu haline gelmiştir. Artan ortalama deniz suyu sıcaklıkları ve okyanus suyunun asidifikasyonu, güncel balık varlığının dağılımını ve canlı ağırlıklarını olumsuz etkileyerek yem hammaddesi olarak kullanılan küçük pelajik balıkların sürdürülebilirliğini daha da zayıflattığı ifade edilmiştir (Hu ve ark., 2013). Bu nedenlerle, balık unu gibi geleneksel sayılabilecek yem bileşenlerine bağımlılığın azaltılması, sürdürülebilir su ürünleri yetiştiriciliği açısından zorunlu bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Bu bağlamda, balık yağına alternatif lipid kaynaklarının geliştirilmesi iklim değişikliği koşullarında su ürünleri beslemenin en kritik konularından biri olarak değerlendirilmektedir. Alg bazlı yağlar ve genetik olarak modifiye edilmiş bitkisel yağlar, EPA ve DHA gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin sürdürülebilir kaynakları olarak öne çıkmakta; yem formülasyonlarında kullanımları hem çevresel etkiyi azaltma hem de ürün kalitesini koruma potansiyeli taşıdığı bildirilmiştir (Kazemi, 2025). Bununla birlikte, alternatif lipid kaynaklarının balıkların büyüme performansı, sağlık durumu ve stres toleransı üzerinde tür ve doz bağımlı farklı etkiler gösterebildiği ifade edilmiştir (Hossain, Small ve Hardy, 2023). Bu nedenle, ilerleyen dönemde yapılacak çalışmalar takip edildiğinde iklim değişikliği koşullarında lipid kaynaklarının seçimi ve kullanım düzeyleri yaygınlık kazanacağı öngörülebilir.

3.1. Bitkisel Protein ve Lipid Kaynakları

Balık unu ve balık yağına alternatif olarak bitkisel protein kaynaklarının kullanımı, son yıllarda su ürünleri besleme alanında öne çıkan bir araştırma ve uygulama konusu haline gelmiştir. Soya proteini, bezelye proteini, kanola küspesi ve buğday gluteni gibi hammaddeler, yüksek protein içerikleri ve geniş üretim kapasitesi sayesinde yem formülasyonlarında yaygın biçimde değerlendirilmektedir. Bu bileşenler, düşük maliyetleri ve geniş ölçekli temin edilebilirlikleri açısından avantaj sağlamakla birlikte, bazı sınırları da beraberinde getirmektedir (Hossain ve ark., 2024).

Bitkisel proteinlerin kullanımını sınırlayan en önemli sorunlardan biri fitat, tanenler, proteaz inhibitörleri gibi anti-besinsel faktörlerin sindirim ve besin maddelerinin biyoyararlanımı üzerinde olumsuz etkiler yaratmasıdır. Balık unu ve balık yağı yerine en yaygın kullanılan hammaddeler arasında soya küspesi, kanola küspesi, ayçiçeği küspesi ve bezelye proteini öne çıkmaktadır. Ayrıca,

bitkisel proteinlerin amino asit profili balıkların yüksek fizyolojik gereksinimlerini tam olarak karşılamamakta, bu da yem formülasyonlarında amino asit takviyesini zorunlu hale getirdiği bildirilmiştir (Hussain ve ark., 2024). Bu sınırlılıkların aşılması amacıyla ekstrüzyon ve fermantasyon gibi işleme teknolojilerinin kullanımı giderek önem kazanmaktadır.

Bitkisel lipid kaynaklarının kullanımı ise özellikle balık yağı ikamesi açısından kritik bir araştırma alanıdır. Çalışmalar; bitkisel yağların uzun zincirli omega-3 yağ asitleri bakımından yetersiz olması, balık dokularındaki yağ asidi profilini değiştirmekte ve dolayısıyla insan beslenmesi açısından ürün kalitesini olumsuz etkileyebileceğini belirtmektedir (Soller, Rhodes ve Davis, 2017). Bu durum, iklim değişikliği koşullarında hem çevresel sürdürülebilirliği hem de besin kalitesini dengeleyen karma yem stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

3.2. Rasyonlarda Kullanılabilecek Alternatif Protein Kaynakları

Algler hem mikroalgler hem de makroalgler olarak, sürdürülebilir balık besleme stratejilerinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Mikroalgler, yüksek protein içerikleri, omega-3 yağ asitleri ve biyolojik olarak aktif bileşenler (örneğin pigmentler, antioksidanlar) bakımından zengin olmaları nedeniyle balık unu ve balık yağına güçlü bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Makroalgler ise lif, vitamin ve mineral içerikleri sayesinde yem formülasyonlarında fonksiyonel katkı sağlayarak besleme stratejilerinde tamamlayıcı bir rol üstlendiği bildirilmiştir (Nahavandi ve Razmi, 2025).

Bunun yanı sıra böcek proteinleri (örneğin kara asker sineği larvası), tek hücreli organizmalar (örneğin maya ve bakteriler) ve gıda endüstrisi yan ürünleri (örneğin kan unu, tüy unu, gıda işleme atıkları) alternatif protein kaynakları arasında öne çıkmaktadır (Aladetohun ve Sogbesan, 2013; Gasco ve diğerleri, 2020; Sultana ve ark., 2024). Bu bileşenler, düşük çevresel ayak izi, yüksek biyoyararlanım ve döngüsel ekonomi yaklaşımına katkı potansiyeli ile dikkat çekmektedir.

Son yıllarda iklim değişikliğine uyum ve çevresel sürdürülebilirlik hedefleri doğrultusunda alternatif protein kaynaklarına yönelik ilgi artmıştır. Böcek unları, mikrobiyal proteinler, tek hücre proteinleri ve alg bazlı proteinler, balık yemlerinde potansiyel alternatifler olarak öne çıkmakta; daha düşük arazi ve su kullanımı gereksinimleri ile geleneksel yem hammaddelerine kıyasla daha düşük karbon ayak izine sahip olması ile avantaj sağlayacağı ifade edilmektedir (Zlaugotne, Pubule ve Blumberga, 2022).

Böcek kökenli proteinler, amino asit profilleri ve sindirilebilirlikleri açısından balık unu ile benzer özellikler göstermekte; aynı zamanda organik atıkların değerlendirilmesine olanak tanıyarak döngüsel ekonomi yaklaşımına katkı sağlamaktadır. Mikrobiyal ve alg bazlı proteinler ise kontrollü üretim

koşullarında elde edilebilmeleri sayesinde iklim değişikliğine bağlı arz dalgalanmalarından daha az etkilenmektedir. Bununla birlikte, bu alternatiflerin geniş ölçekli kullanımında maliyet, tüketici algısı ve düzenleyici çerçeve gibi faktörlerin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (Quang Tran, Van Doan ve Stejskal, 2022).

3.3. Sürdürülebilir Yem Politikaları: Çevresel Etki ve Karbon Ayak İzi Yönetimi

Alternatif protein ve lipid kaynaklarının yem formülasyonlarına entegrasyonu, yalnızca balık sağlığı ve üretim verimliliği açısından değil, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik bağlamında da kritik bir öneme sahiptir. Balık unu ve balık yağına kıyasla bitkisel, alg bazlı ve böcek proteinlerinin üretim süreçleri genellikle daha düşük sera gazı emisyonları ve enerji tüketimi ile ilişkilendirilmektedir (White ve Hall, 2017). Bu nedenle, yaşam döngüsü analizi (Life Cycle Assessment, LCA) gibi metodolojik yaklaşımlar kullanılarak yem bileşenlerinin çevresel performansının objektif biçimde değerlendirilmesi, sürdürülebilir formülasyon stratejilerinin geliştirilmesine bilimsel bir temel sağlamaktadır.

Su ürünleri yetiştiriciliğinde yemler, üretim maliyetlerinin büyük bir bölümünü oluşturmalarının yanı sıra balıkların büyüme performansı, sağlık durumu, ürün kalitesi ve çevresel etki üzerinde belirleyici bir role sahiptir. İklim değişikliği koşullarında yem hammaddelerinin temini, kalitesi ve sürdürülebilirliği giderek daha karmaşık bir hale gelmiş; bu durum geleneksel bileşenlerin sorgulanmasına ve alternatif yem kaynaklarına yönelik araştırmaların hız kazanmasına neden olmuştur.

Günümüzde iklim değişikliği, balık yemlerinde kullanılan geleneksel ve alternatif bileşenlerin birlikte değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Gelecekte sürdürülebilir balık besleme stratejilerinin yalnızca besin madde gereksinimlerini karşılamakla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda çevresel etkiyi azaltan, kaynak kullanımını optimize eden ve hayvan refahını gözetan bir yaklaşım çerçevesinde şekillenmesi beklenmektedir (Tschirner ve Kloas, 2017).

Bu bağlamda, yem bileşenlerinin çevresel ayak izi, besin değeri ve ekonomik uygulanabilirliğinin birlikte ele alındığı bütüncül değerlendirme modelleri önem kazanmaktadır. İklim değişikliğine dayanıklı su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinin geliştirilmesinde, geleneksel ve alternatif yem bileşenlerinin bilimsel temelli ve dengeli biçimde entegrasyonu temel bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

4. Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Yem Formülasyonunun Evrimi ve Güncel Eğilimler

İklim değişikliği koşullarında su ürünleri yetiştiriciliğinde yem formülasyonu, klasik büyüme odaklı yaklaşımların ötesine geçerek çevresel stres faktörlerine

adaptasyon, hayvan sağlığının korunması ve çevresel etkinin azaltılmasını da içeren çok boyutlu bir yapıya evrilmektedir. Artan su sıcaklıkları, oksijen düzeylerindeki dalgalanmalar ve yem hammaddelerinin sürdürülebilirliğine ilişkin belirsizlikler, balık yemlerinin içerik ve besin madde yoğunluğunun daha hassas biçimde optimize edilmesini zorunlu kılmaktadır.

4.1. Balık Yemlerinde Enerji - Protein Dengesi

İklim değişikliğine bağlı olarak artan metabolik hız, balıklarda enerji gereksinimlerinin yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bununla birlikte, enerji düzeyinin kontrolsüz biçimde artırılması yağlanma, metabolik karaciğer bozuklukları ve özellikle kapalı üretim sistemlerinde su kalitesinde bozulma gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle güncel yem formülasyonlarında sindirilebilir enerji ile protein arasındaki dengenin, tür, yaş ve çevresel koşullara özgü olarak optimize edilmesi ön plana çıkmaktadır (Khan ve ark., 2019).

Protein kaynaklarının seçimi ve kullanım düzeyi, yalnızca büyüme performansı açısından değil, aynı zamanda azot atılımının azaltılması ve çevresel yükün sınırlandırılması bakımından da kritik öneme sahiptir. Yüksek biyoyararlanıma sahip protein kaynaklarının kullanımı, özellikle sıcaklık stresi altında protein katabolizmasının sınırlandırılmasına ve büyüme için ayrılan amino asit fraksiyonunun korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda, ideal protein yapısı ve esansiyel amino asit dengesine dayalı formülasyon yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Konnert ve ark., 2022).

4.2. Su rnleri Yetiştiriciliğinde Fonksiyonel Besleme Yaklaşımları

Fonksiyonel yemler, yalnızca temel besin madde gereksinimlerini karşılamakla sınırlı kalmayıp balıkların fizyolojik dayanıklılığını ve stres toleransını artırmayı amaçlayan özel formülasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Antioksidan özelliklere sahip vitaminler (C, E ve A), iz elementler (inko, selenyum) ve antioksidan bileşikleri, oksidatif stresin yönetilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik katkılar, bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesi yoluyla sindirim etkinliğini artırmakta ve bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Fitobiyotikler ve bitkisel ekstraktlar ise antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri sayesinde stres koşullarında balık sağlığının korunmasına katkı sağlamaktadır (Alemayehu, Geremew ve Getahun, 2018).

İklim değişikliği kökenli gelişen stres faktörlerine karşı bağışıklık sisteminin desteklenmesi, modern yem formülasyonlarının temel hedeflerinden biridir. Isı stresi ve çevresel sıcaklık dalgalanmaları, kortizol düzeylerinin yükselmesine ve immün yanıtların baskılanmasına yol açmakta; bu durum besleme yoluyla bağışıklık sisteminin desteklenmesi gerekmektedir (Trichet, 2010). Nükleotidler, beta-glukanlar ve özellikle arjinin ve glutamin gibi belirli amino asitler bağışıklık

hücrelerinin fonksiyonlarını destekleyen besin bileşenleri olarak dikkat çekmekte; uygun düzeylerde rasyonlara dahil edilmeleri hastalık direncini artırmakta ve stres kaynaklı performans kayıplarını azaltmaktadır. Ayrıca lipid kaynaklarının ve yağ asidi profillerinin bağışıklık yanıtları üzerindeki etkileri güncel araştırmaların önemli odak noktalarından biridir (Xie ve ark., 2022).

Güncel yem formülasyonu yaklaşımlarında hassas besleme ve dijital teknolojilerin entegrasyonu giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Sensör tabanlı izleme sistemleri, yem tüketimi, büyüme performansı ve çevresel parametrelerin gerçek zamanlı takibini mümkün kılmakta; bu veriler doğrultusunda besleme programlarının dinamik biçimde ayarlanmasına olanak sağlamaktadır. Hassas besleme uygulamaları, aşırı yemlemenin önlenmesi, yemden yararlanma oranının artırılması ve çevresel yükün azaltılması açısından iklim değişikliğine uyumlu bir çözüm sunarken, aynı zamanda tür ve üretim sistemi bazında formülasyonların optimize edilmesine katkı sağlamaktadır (Şonea ve ark., 2023).

Fonksiyonel yemler, balıkların fizyolojik performansını ve refahını artırmayı amaçlayan, temel besin maddelerinin ötesinde biyolojik olarak aktif bileşenler içeren özel formülasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda öne çıkan katkı maddeleri arasında probiyotikler ve prebiyotikler, sindirim sisteminde faydalı mikroorganizmaların gelişimini destekleyerek besin maddelerinin biyoyararlanımını artırmakta ve patojenlere karşı direnç sağlamaktadır; immüностimülanlar, doğal bağışıklık sistemini aktive ederek hastalık riskini azaltmaktadır; vitamin C, E ve selenyum gibi antioksidanlar oksidatif stresin sınırlandırılmasında ve hücre fonksiyonların korunmasında kritik rol oynamaktadır; fitobiyotikler ise bitkisel kökenli biyoaktif bileşenler olarak antimikrobiyal ve antienflamatuvar etkileri sayesinde yem formülasyonlarında fonksiyonel katkı sağlamaktadır (Dawood, 2021). Bu çok yönlü bileşenler, balıkların stres koşullarına adaptasyonunu kolaylaştırmakta, bağışıklık fonksiyonlarını desteklemekte ve sürdürülebilir yetiştiricilik sistemlerinde üretim verimliliğinin artırılmasına katkı sunmaktadır.

İklim değişikliğinin yol açtığı sıcaklık dalgalanmaları, oksijen yetersizliği ve su kalitesindeki bozulmalar balıklarda kronik stres ve bağışıklık baskılanmasına neden olarak hastalıkların yayılımını kolaylaştırmakta ve üretim verimliliğini olumsuz etkilemektedir; bu nedenle yem formülasyonlarının stres azaltıcı ve bağışıklık destekleyici stratejilerle zenginleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda omega-3 yağ asitleri (EPA, DHA) hücre membran bütünlüğünü koruyarak inflamatuvar yanıtı düzenlemekte ve bağışıklık fonksiyonlarını desteklemekte; glutamin ve arjinin gibi fonksiyonel amino asitler bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırarak stres koşullarında metabolik dengeyi sağlamaktadır; adaptogenler ise bitkisel kökenli stres azaltıcı bileşenler olarak balıkların çevresel değişimlere adaptasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu stratejiler,

balıkların sağlığını ve refahını korumanın yanı sıra ürün kalitesini ve yetiştiricilik sistemlerinin sürdürülebilirliğini güvence altına almaktadır (Bogolyubova, Nekrasov ve Zelenchenkova, 2022; Romanova ve ark., 2023).

5. Su Ürünleri Beslemede Karbon Ayak İzi ve Çevresel Sürdürülebilirlik Stratejileri

İklim değişikliği bağlamında su ürünleri yetiştiriciliğinin sürdürülebilirliği, yalnızca üretim miktarı ve büyüme performansı gibi klasik verimlilik göstergeleriyle değil, aynı zamanda üretim sürecinin çevre üzerinde oluşturduğu toplam etki ile değerlendirilmektedir. Özellikle balık yemlerinin üretimi, taşınması ve kullanımı, yetiştiricilik sistemlerinin toplam karbon ayak izinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu çerçevede balık besleme uygulamaları ve yem formülasyonları; sera gazı emisyonları, doğal kaynak kullanımı ve ekosistem üzerindeki baskılar açısından sektörün çevresel performansını belirleyen temel unsurlar arasında yer almaktadır (Di Paola, Rulli ve Santini, 2017).

5.1. Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Karbon Ayak İzi Kavramının Anlaşılması

Karbon ayak izi, bir ürünün veya faaliyetin yaşam döngüsü boyunca neden olduğu toplam sera gazı emisyonlarının karbondioksit eşdeğeri cinsinden ifadesi olarak tanımlanmaktadır. Su ürünleri yetiştiriciliğinde karbon ayak izi; yem hammaddelerinin üretimi, yem fabrikalarındaki işleme süreçleri, nakliye, çiftlik operasyonları ve atık yönetimi gibi çok sayıda aşamayı kapsamaktadır. Bu aşamalar arasında özellikle yem üretimi, kullanılan enerji miktarı ve hammaddelerin kökeni nedeniyle çevresel etkinin en yoğun olduğu basamaklardan biri olarak öne çıkmaktadır (Li ve ark., 2025).

Balık yemlerinin karbon ayak izi, kullanılan protein ve lipid kaynaklarının türüne, üretim yöntemlerine ve coğrafi kökenlerine bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Denizel kökenli hammaddeler, bitkisel kaynaklar ve alternatif protein bileşenleri çevresel performans açısından karşılaştırıldığında, her bir grubun farklı avantaj ve sınırlamalara sahip olduğu görülmektedir (Castilla-Gavilán ve ark., 2024). Bu durum, yem formülasyonlarının yalnızca besin değeri ve maliyet kriterleri doğrultusunda değil, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik göstergeleri dikkate alınarak optimize edilmesini gerekli kılmaktadır.

5.2. Yaşam Döngüsü Analizi ile Sürdürülebilir Yem Politikalarının Geliştirilmesi

Yaşam Döngüsü Analizi (Life Cycle Assessment, LCA), bir ürünün hammadde temininden nihai kullanımına ve bertarafına kadar geçen tüm aşamalarındaki çevresel etkilerin nicel olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan bilimsel bir yöntemdir. Su ürünleri besleme alanında LCA yaklaşımı, yem

hammadelerinin çevresel ayak izinin karşılaştırılması ve sürdürülebilir formülasyon stratejilerinin geliştirilmesi açısından giderek daha yaygın biçimde kullanılmaktadır (Silva ve ark., 2018).

LCA çalışmaları yalnızca sera gazı emisyonlarını değil; enerji tüketimi, arazi ve su kullanımı, ötrofikasyon ve asidifikasyonu potansiyeli gibi çok sayıda çevresel göstergiyi de kapsamaktadır. Bu sayede balık yemlerinde kullanılan geleneksel ve alternatif bileşenlerin çevresel yükleri bütüncül bir çerçevede değerlendirilebilmekte, iklim değişikliği bağlamındaki katkıları ve sınırlılıkları daha açık biçimde ortaya konulabilmektedir (Basto-Silva ve ark., 2019). Ancak LCA sonuçlarının yorumlanmasında üretim ölçeği, kullanılan teknolojiler ve bölgesel koşullar gibi faktörlerin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır.

5.3. Balık Beslemede Yem Kaynaklarının Çevresel Yükü ve Sürdürülebilirliği

Balık unu ve balık yağı gibi geleneksel yem bileşenlerinin çevresel etkileri, hammaddelerin elde edildiği balık stoklarının sürdürülebilirliği ve üretim süreçlerinde kullanılan enerji miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Buna karşılık bitkisel kökenli yem hammaddeleri, arazi kullanımı, su tüketimi ve tarımsal girdiler nedeniyle farklı çevresel baskılar oluşturabilmektedir. Alternatif protein kaynakları (alg bazlı bileşenler, mikrobiyal proteinler ve böcek unları) ise genellikle daha düşük arazi ve su kullanımına sahip olmaları nedeniyle çevresel açıdan potansiyel avantajlar sunduğu bildirilmiştir (Aragão ve ark., 2022).

Bununla birlikte alternatif hammaddelerin çevresel performansı, kullanılan üretim teknolojileri ve enerji kaynaklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle yem kaynaklarının çevresel etkilerinin değerlendirilmesinde genelleştirilmiş yaklaşımlar yerine, bağlama ve üretim koşullarına özgü analizlerin yapılması gerektiği ifade edilmektedir (Gasco ve ark., 2020).

Yem formülasyonlarının ve besleme stratejilerinin iklim değişikliğine uyarlanması balık beslemede çevresel yükün azaltılmasında etkili bir araç olarak değerlendirilmektedir. Yüksek sindirilebilirliğe sahip yemlerin kullanımı, yemden yararlanma oranını artırarak atık miktarını ve sucul ortamlarda ötrofikasyon ihtimalini azaltmaktadır. Bu durum özellikle su kalitesinin korunması açısından önem taşıdığı belirtilmektedir (Craig, Kuhn ve Schwarz, 2017).

Hassas besleme uygulamaları ve doğru yemleme stratejileri, aşırı yemlemenin önlenmesine katkı sağlamakta ve yem kaynaklı sera gazı emisyonlarını sınırlandırmaktadır. Aynı zamanda besin madde atılımının azaltılması, ekosistem sağlığının korunması ve yetiştiricilik sistemlerinin uzun vadeli sürdürülebilirliği açısından da kritik bir rol oynamaktadır. Balık beslemede karbon ayak izi ve çevresel etki değerlendirmeleri, iklim değişikliğine uyumlu su ürünleri

yetiştiriciliği sistemlerinin geliştirilmesinde temel bir rehber niteliği taşımaktadır. Yem formülasyonlarında çevresel performans kriterlerinin dikkate alınması, yalnızca sera gazı emisyonlarının azaltılmasına değil, aynı zamanda doğal kaynakların korunmasına ve ekosistemlerin sürdürülebilirliğine de katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2020).

6. SONUÇ

İklim değişikliği, su ürünleri yetiştiriciliğinde çevresel koşulları yeniden şekillendiren temel küresel baskı unsurlarından biri olarak, balık fizyolojisi, besin madde gereksinimleri, yem hammaddelerinin sürdürülebilirliği ve üretim sistemlerinin çevresel performansı üzerinde çok boyutlu etkiler yaratmaktadır. Bu çalışmada ele alınan güncel bilimsel bulgular, balık besleme stratejilerinin iklim değişikliği koşullarında yalnızca büyüme performansını hedefleyen geleneksel yaklaşımlarla ele alınamayacağını; besleme, çevresel sürdürülebilirlik ve hayvan refahını bütüncül biçimde kapsayan yeni bir paradigma gerektirdiğini ifade etmektedir.

Artan su sıcaklıkları ve çevresel stres faktörleri, balıklarda metabolik hız, enerji kullanımı ve besin maddelerinin yönlendirilme biçiminde önemli değişimlere yol açmaktadır. Bu durum, protein ve lipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesini, yemden yararlanma oranlarının düşmesini ve uzun vadede üretim verimliliğinde kayıpları beraberinde getirmektedir. Özellikle sıcaklık stresi altında proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanılma eğiliminin artması, yem formülasyonlarında enerji-protein dengesinin yeniden değerlendirilmesini ve sindirilebilirliği yüksek, metabolik yükü azaltan rasyonların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Dolayısıyla iklim değişikliğine uyumlu besleme stratejileri, tür ve yaşa özgü fizyolojik gereksinimleri dikkate alan dinamik yaklaşımlar üzerine inşa edilmelidir.

Çevresel stres koşullarında bağışıklık sisteminin baskılanması ve hastalıklara yatkınlığın artması, besleme ile bağışıklık arasındaki etkileşimin önemini daha da artırmaktadır. Bu bağlamda fonksiyonel yemler, antioksidanlar, immünostimülanlar, probiyotikler ve belirli amino asitlerin rasyonlara dengeli biçimde dahil edilmesi, balıkların stres toleransını ve immün yanıt kapasitesini destekleyen temel araçlar olarak öne çıkmaktadır. Besleme yoluyla bağışıklığın güçlendirilmesi, yalnızca hastalık risklerinin azaltılmasına değil, aynı zamanda büyüme performansının korunmasına, ürün kalitesinin sürdürülebilirliğine ve hayvan refahının iyileştirilmesine de katkı sağlamaktadır.

Yem hammaddelerinin sürdürülebilirliği ve çevresel etkileri, iklim değişikliği koşullarında su ürünleri beslemenin geleceğini belirleyen kritik unsurlar arasında yer almaktadır. Balık unu ve balık yağı gibi geleneksel bileşenlere olan bağımlılık hem ekosistem baskıları hem de karbon ayak izi açısından önemli sınırlamalar barındırmaktadır. Bu nedenle bitkisel, alg bazlı, mikrobiyal ve böcek kökenli protein ve lipid kaynaklarının yem formülasyonlarına bilimsel temelli ve dengeli

biçimde entegre edilmesi kaçınılmaz bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu alternatif hammaddelerin çevresel avantajlarının, yaşam döngüsü analizi (LCA) temelli değerlendirmelerle objektif biçimde ortaya konulması ve tür bazında biyolojik etkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışma kapsamında değerlendirilen bulgular, balık yemlerinin karbon ayak izinin, yem hammaddelerinin kökeni, üretim teknolojileri, enerji kullanımı ve lojistik süreçlerle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sürdürülebilir besleme stratejileri, yalnızca rasyon içeriğine odaklanmakla sınırlı kalmamalı; yem üretim süreçlerinde enerji verimliliğinin artırılması, yenilenebilir enerji kaynaklarının kullanımı ve hassas besleme uygulamalarının yaygınlaştırılması gibi sistem düzeyindeki yaklaşımlarla desteklenmelidir.

Sonuç olarak, iklim değişikliğine dayanıklı ve çevresel açıdan sürdürülebilir su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinin geliştirilmesinde balık besleme stratejileri merkezi bir role sahiptir. Bilimsel temellere dayalı, çevresel performansı ölçülebilir, hayvan refahını ve ekosistem sağlığını gözeten besleme yaklaşımlarının benimsenmesi, sektörün iklim değişikliği karşısındaki uyum kapasitesini ve uzun vadeli sürdürülebilirliğini güçlendirecektir. Bu çalışmada sunulan değerlendirmelerin, su ürünleri besleme alanında yapılacak gelecekteki araştırmalara, uygulamaya yönelik stratejilere ve politika geliştirme süreçlerine bütüncül ve yol gösterici bir çerçeve sunması amaçlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Aladetoahun, N. F. ve Sogbesan, O. A. (2013). Utilization of blood meal as a protein ingredient from animal waste product in the diet of *Oreochromis niloticus*. *International Journal of Fisheries and Aquaculture*, 5(9), 234–237. doi:10.5897/IJFA10.031
- Alemayehu, T. A., Geremew, A. ve Getahun, A. (2018). The Role of Functional Feed Additives in Tilapia Nutrition. *Fisheries and Aquaculture Journal*, 09(02). doi:10.4172/2150-3508.1000249
- Aragão, C., Gonçalves, A. T., Costas, B., Azeredo, R., Xavier, M. J. ve Engrola, S. (2022). Alternative Proteins for Fish Diets: Implications beyond Growth. *Animals*, 12(9), 1–41. doi:10.3390/ani12091211
- Azavedo, P., Cho, Y., Leeson, S. ve Bureau, D. (1998). Effect of feeding level and water temperature on growth nutrient and energy utilization and waste outputs of rainbow trout. *Aquaculture Living Resource*, 11(4), 227–238.
- Basto-Silva, C., Guerreiro, I., Oliva-Teles, A. ve Neto, B. (2019). Life cycle assessment of diets for gilthead seabream (*Sparus aurata*) with different protein/carbohydrate ratios and fishmeal or plant feedstuffs as main protein sources. *International Journal of Life Cycle Assessment*, 24(11), 2023–2034. doi:10.1007/s11367-019-01625-7
- Blümmel, M., Haileslassie, A., Herrero, M., Beveridge, M., Phillips, M. ve Havlik, P. (2015). Feed Resources vis-à-vis Livestock and Fish Productivity in a Changing Climate. *Tree-Crop Interactions, 2nd Edition: Agroforestry in a Changing Climate*, 258–277.
- Bogolyubova, N., Nekrasov, R. ve Zelenchenkova, A. (2022). *Antioxidant status and quality of poultry and animal meat under stress and its correction with the use of various adaptogens (review)*. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya* (C. 57). doi:10.15389/agrobiology.2022.4.628eng
- Buentello, J. A., Gatlin, D. M. ve Neill, W. H. (2000). Effects of water temperature and dissolved oxygen on daily feed consumption, feed utilization and growth of channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Aquaculture*, 182(3–4), 339–352. doi:10.1016/S0044-8486(99)00274-4
- Castilla-Gavilán, M., Guerra-García, J. M., Hachero-Cruzado, I. ve Herrera, M. (2024). Understanding Carbon Footprint in Sustainable Land-Based Marine Aquaculture: Exploring Production Techniques. *Journal of Marine Science and Engineering*, 12(7). doi:10.3390/jmse12071192
- Cho, J. H. ve Kim, I. H. (2011). Fish meal - nutritive value. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 95(6), 685–692. doi:10.1111/j.1439-0396.2010.01109.x
- Cowey, C. B. ve Cho, C. Y. (1993). Nutritional requirements of fish. *Proceedings of The Nutrition Society* içinde (C. 52, ss. 417–426). doi:10.1079/pns19930082
- Craig, S., Kuhn, D. ve Schwarz, M. (2017). Understanding Fish Nutrition, Feeds, and Feeding Systems. *Virginia Cooperative Extension*, 1–6.

- Dawood, M. A. O. (2021). Nutritional immunity of fish intestines: important insights for sustainable aquaculture. *Reviews in Aquaculture*, 13(1), 642–663. doi:10.1111/raq.12492
- den Hartog, L. ve Sijtsma, S. (2013). Challenges and opportunities in animal feed and nutrition. *11th World Conference on Animal Production* içinde (ss. 1–15).
- Di Paola, A., Rulli, M. C. ve Santini, M. (2017). Human food vs. animal feed debate. A thorough analysis of environmental footprints. *Land Use Policy*, 67(July), 652–659. doi:10.1016/j.landusepol.2017.06.017
- Gasco, L., Acuti, G., Bani, P., Dalle Zotte, A., Danieli, P. P., De Angelis, A., ... Roncarati, A. (2020). Insect and fish by-products as sustainable alternatives to conventional animal proteins in animal nutrition. *Italian Journal of Animal Science*, 19(1), 360–372. doi:10.1080/1828051X.2020.1743209
- Goddard, S. (2009). Feeding, Temperature and Water Quality. *Feed Management in Intensive Aquaculture* içinde (C. 59).
- Hossain, M. E., Akter, K. ve Das, G. B. (2016). Nutritive value of fish meal. *Online Journal of Animal and Feed Research*, 6(1), 14–19.
- Hossain, S., Small, B. C. ve Hardy, R. (2023). Insect lipid in fish nutrition: Recent knowledge and future application in aquaculture. *Reviews in Aquaculture*, 15(4), 1664–1685. doi:10.1111/raq.12810
- Hossain, S., Small, B., Kumar, V. ve Hardy, R. (2024). Utilization of functional feed additives to produce cost-effective, ecofriendly aquafeeds high in plant-based ingredients. *Reviews in Aquaculture*, 16(1).
- Hu, L., Yun, B., Xue, M., Wang, J., Wu, X., Zheng, Y. ve Han, F. (2013). Effects of fish meal quality and fish meal substitution by animal protein blend on growth performance, flesh quality and liver histology of Japanese seabass (*Lateolabrax japonicus*). *Aquaculture*, 372–375, 52–61. doi:10.1016/j.aquaculture.2012.10.025
- Hussain, S. M., Bano, A. A., Ali, S., Rizwan, M., Adrees, M., Zahoor, A. F., ... Naeem, A. (2024). Substitution of fishmeal: Highlights of potential plant protein sources for aquaculture sustainability. *Heliyon*, 10(4), e26573. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e26573
- Kazemi, M. (2025). *Algae as a sustainable feed resource: revolutionizing animal nutrition*. *Aquaculture International* (C. 33). Springer International Publishing. doi:10.1007/s10499-025-02195-2
- Khan, K. U., Rodrigues, A. T., Mansano, C. F. M., Queiroz, D. M. de A., Sakomura, N. K., Romaneli, R. de S., ... Fernandes, J. B. K. (2019). Dietary protein quality and proper protein to energy ratios: A bioeconomic approach in aquaculture feeding practices. *Latin American Journal of Aquatic Research*, 47(2), 232–239. doi:10.3856/vol47-issue2-fulltext-3
- Kim, S. W., Less, J. F., Wang, L., Yan, T., Kiron, V., Kaushik, S. J. ve Lei, X. G. (2019). Meeting Global Feed Protein Demand: Challenge, Opportunity, and Strategy. *Annual Review of Animal Biosciences*, 7, 221–243. doi:10.1146/annurev-animal-030117-014838

- Kiron, V. (2012). Fish immune system and its nutritional modulation for preventive health care. *Animal Feed Science and Technology*, 173(1–2), 111–133. doi:10.1016/j.anifeedsci.2011.12.015
- Konnert, G., Gerrits, W., Gussekloo, S. ve Scharma, J. (2022). Balancing protein and energy in Nile tilapia feeds: A meta-analysis. *Reviews in Aquaculture*, 14(4).
- Lall, S. P. ve Kaushik, S. J. (2021). Nutrition and metabolism of minerals in fish. *Animals*, 11(9), 1–41. doi:10.3390/ani11092711
- Lall, S. P. ve Tibbetts, S. M. (2009). Nutrition, Feeding, and Behavior of Fish. *Veterinary Clinics of North America - Exotic Animal Practice*, 12(2), 361–372. doi:10.1016/j.cvex.2009.01.005
- Li, H., Zhou, X., Gao, L., Liang, J., Liu, H., Li, Y., ... Liang, S. (2025). Carbon footprint assessment and reduction strategies for aquaculture: A review. *Journal of the World Aquaculture Society*, 56(1), 1–33. doi:10.1111/jwas.13117
- Lovell, R. (1991). Nutrition of aquaculture species. *Journal of Animal Science*, 69(10), 4193–4200. doi:10.2527/1991.69104193x
- Makkar, H. P. S. (2018). Review: Feed demand landscape and implications of food-not feed strategy for food security and climate change. *Animal*, 12(8), 1744–1754. doi:10.1017/S175173111700324X
- Mei, J., Ma, X. ve Xie, J. (2019). Review on natural preservatives for extending fish shelf life. *Foods*, 8(10). doi:10.3390/foods8100490
- Nahavandi, R. ve Razmi, K. (2025). A comprehensive review of macroalgae and microalgae synergies: Impacts on growth, development, and immune functions in aquatic animals. *International Journal of Veterinary Research*, 5(2), 115–123. <http://injr.com/article-1-101-en.html> adresinden erişildi.
- Priya, A., Muruganandam, M., Rajamanickam, S., Sivarethinamohan, S., Gaddam, M., Velusamy, P., ... Muniasamy, S. (2023). Impact of climate change and anthropogenic activities on aquatic ecosystem – A review. *Environmental Research*, 238(P2), 117233. doi:10.1016/j.envres.2023.117233
- Quang Tran, H., Van Doan, H. ve Stejskal, V. (2022). Environmental consequences of using insect meal as an ingredient in aquafeeds: A systematic view. *Reviews in Aquaculture*, 14(1), 237–251. doi:10.1111/raq.12595
- Romanova, E., Lyubomirova, V., Romanov, V. ve Turaeva, E. (2023). The influence of the food factor on the components of the antioxidant protection system in fish. *E3S Web of Conferences* içinde (C. 376, ss. 1–6). doi:10.1051/e3sconf/202337602024
- Silva, C. B., Valente, L. M. P., Matos, E., Brandão, M., Neto, B. ve Ziegler, F. (2018). Life cycle assessment of aquafeed ingredients. *Int J Life Cycle Assess*, 23, 995–1017. doi:<https://doi.org/10.1007/s11367-017-1414-8> CHALLENGES
- Soller, F., Rhodes, M. ve Davis, D. (2017). Replacement of fish oil with alternative lipid sources in plant-based practical feed formulations for marine shrimp (*Litopenaeus vannamei*) reared in outdoor ponds and tanks. *Aquaculture Nutrition*, 23, 63–75.

- Şonea, C., Gheorghe-Irimia, R.-A., Tapaloaga, D. ve Tapaloaga, P.-R. (2023). Nutrition and Animal Agriculture in The 21st Century: A Review of Future Prospects. *Annals of the University of Craiova*, 51(1).
- Sultana, S., Biró, J., Kucska, B. ve Hancz, C. (2024). Factors Affecting Yeast Digestibility and Immunostimulation in Aquatic Animals. *Animals*, 14(19), 1–20. doi:10.3390/ani14192851
- Trichet, V. V. (2010). Nutrition and immunity: An update. *Aquaculture Research*, 41(3), 356–372. doi:10.1111/j.1365-2109.2009.02374.x
- Tschirner, M. ve Kloas, W. (2017). Increasing the sustainability of aquaculture systems: Insects as alternative protein source for fish diets. *GALA - Ecological Perspectives for Science and Society*, 26(4), 332–340. doi:10.14512/gaia.26.4.10
- Webster, C. D. (2001). *Nutrition and Fish Health*. Food Products Press. doi:10.1201/9781439800041
- White, R. R. ve Hall, M. B. (2017). Nutritional and greenhouse gas impacts of removing animals from US agriculture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* içinde (C. 114). doi:10.1073/pnas.1707322114
- Xie, S., Wei, D., Liu, Y., Tian, L. ve Niu, J. (2022). Dietary fish oil levels modulated lipid metabolism, immune response, intestinal health and salinity stress resistance of juvenile *Penaeus monodon* fed a low fish-meal diet. *Animal Feed Science and Technology*, 289(May 2020), 115321. doi:10.1016/j.anifeedsci.2022.115321
- Zhang, Y., Lu, R., Qin, C. ve Nie, G. (2020). Precision nutritional regulation and aquaculture. *Aquaculture Reports*, 18, 100496. doi:10.1016/j.aqrep.2020.100496
- Zlaugotne, B., Pubule, J. ve Blumberga, D. (2022). Advantages and disadvantages of using more sustainable ingredients in fish feed. *Heliyon*, 8(9), e10527. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10527

BÖLÜM 6

Türkiye’de ve Dünya’da Sağlık Turizmi Politikaları ve Uygulamaları

Fuat Yalman¹ & Murat Bayat²

¹ Düzce Üniversitesi Sağlık Turizmi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1041-1837

² Düzce Üniversitesi Uluslararası Ticaret ve Finansman Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-0029-948X

Giriş

1. Türkiye’de ve Dünyada Sağlık Turizmi ile İlgili Politikalar

Dünyada son 10 yılda Sağlık Turizminde başarılı olmuş ülkeler, öncesinde süreçlerini tanımlamış ve stratejilerini belirleyerek Sağlık Turizmini ülke politikası haline getirmişlerdir. 2002 yılından bu yana Sağlık Bakanlığı tarafından «Sağlıkta Dönüşüm» ile birlikte sağlık hizmeti sunumunda; Sağlık Hizmetlerine Erişim, Mali Sürdürülebilirlik ve Sağlık Hizmetlerinin Kalitesinin Artırılması başlıklarında kazanılan başarı ile birlikte gelişmiş ülkeler seviyesinde, teknolojik altyapı ve uzmanlaşmış hekim ve sağlık personeli kalitesine ulaşmıştır.

Bu başarı ile birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı ile eş zamanlı diğer Bakanlıklarımız; sağlık turizminde strateji belirleme ve sağlık turizminde politika oluşturma konusunda çalışmalar başlatmıştır. Devlet açısından sağlık turizminin keşfinde ise ilk adım 2010 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde önce Sağlık Turizmi Birimi’nin kurulmasıyla gerçekleşmiştir. 2011 yılında Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı adı altında, 2013 yılında ise genel müdürlük statüsünde sürdürülen çalışmalar sayesinde bugün oldukça iyi bir noktaya gelinmiştir.

On İkinci Kalkınma Planı (2024-2028) - Sağlık Turizmi Hedefleri kapsamında (Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı, 2024);

- Sağlık turizmi hizmet kapasitesi nitelik ve nicelik olarak geliştirilmesi, uluslararası alanda ülkemizin tercih edilirliğinin artırılması,
- “HealthTürkiye” nin küresel bir markaya dönüştürülmesi, bu kapsamda sağlık turizmi alanında ülkemizin tanıtım ve pazarlama faaliyetlerinin yürütülmesi,
- Sağlık turizmi alanında faaliyet gösteren ve yetki belgesine sahip sağlık kuruluşları ile aracı kuruluşların denetlenmesine yönelik sistemin güçlendirilmesi,
- Sağlık tesislerinin sağlık turizmi konusunda akreditasyonunun teşvik edilmesi,
- Sağlık turizminin katma değeri yüksek olduğu alanlara yayılmasına yönelik uygulamaların geliştirilmesi,
- Sağlık turizmi faydalanıcılarının uzaktan takibi için gerekli altyapının oluşturulması,

Sağlık turizmi alanında hizmet kapasitesinin nitelik ve nicelik olarak geliştirilmesi, akreditasyon faaliyetlerinin yürütülmesi, tanıtım ve pazarlama faaliyetlerinin artırılması hedeflenmiştir.

2. Türkiye’de ve Dünyada Güncel Sağlık Turizmi Uygulamaları

Uluslararası sağlık turizmi; sağlık amaçlı yurtdışından ülkemize geçici bir süreliğine gelen, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan veya Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmakla birlikte yurtdışında ikamet eden gerçek kişilerin aldıkları her türlü sağlık hizmeti ile bunlarla ilgili destek hizmetlerini ifade eder. Turistin sağlığı, ülkemizde herhangi bir nedenle geçici süreli olarak bulunan yabancıların, ülkemizde bulundukları sırada ani gelişen hastalıklarda ve acil durumlarda sağlık hizmeti almasını ifade eder (Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı, 2025).

Uluslararası sağlık turisti, uluslararası sağlık turizmi ve turistin sağlığı kapsamında sağlık hizmeti alan hastayı ifade eder. Uluslararası sağlık turizmi aracı kuruluşu ise, bakanlıkça, uluslararası sağlık turisti ile beraberindeki refakatçi ve diğer yakınlarına konaklama, ulaşım ve transfer hizmetlerinin sağlanması faaliyetlerini yürütmek üzere yetkilendirilen, işletme belgesi alan A grubu seyahat acentalarını ifade eder (Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı, 2025).

Medikal turizm; uluslararası hastaların tedavi ve rehabilitasyon amaçlı genellikle 2. ve 3. basamak sağlık kurumlarından hizmet alması şeklinde olan sağlık turizmi çeşididir. Termal turizm; termomineral su banyosu, inhalasyon, içme, çamur banyosu vb. çeşitli yöntemler ve fizik tedavi, egzersiz, rehabilitasyon, psikoterapi, iklim kürü, diyet gibi destekleyici tedavilerin ve kaplıca sularının tedavi, rekreasyon ve eğlence amaçlı kullanımıyla yapılan turizm türüdür. Yaşlı ve Engelli Turizmi ise; yaşlı ve engelli turistlerin bakım ve iyileştirme amacıyla klinik konukevleri, geriatrik tedavi merkezleri, bakım evleri gibi yerlerde eğitim almış, sertifikalı personel tarafından bakım ihtiyaçlarının karşılanması amacıyla yapılan uygulamaları kapsayan bir sağlık turizmi türüdür.

Uluslararası hastaları sağlık seyahati faaliyetine sürükleyen sebepleri şöyle sıralayabiliriz

- Uzun süren hasta bekleme listelerinden kurtulmak,
- Daha kaliteli, daha ucuza, daha kısa zamanda hizmet almak,
- Yüksek sağlık teknolojiye ulaşmak,
- Kronik hastaların ve yaşlıların veya engellilerin başka ortamlara gitme ve tedavi olma istekleri,
- Uyuşturucu ve farklı bağımlılıkları olan kişilerin farklı veya daha uygun ortamlarda olma istekleri,
- Tedavi olmanın yanı sıra gezme ve kültür ziyaretlerinde bulunma isteği,

- Kişinin hayata tutunma ve yaşam isteği,
- Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun ve kronik hastalıkların oranının artması,
- Hastanın kendi ülkesinde hizmete ulaşımı diğer ülkelerden daha zor olması,
- Nadir hastalıklar için kaliteli sağlık bakım hizmetini, diğer ülkede daha uygun imkanlarla alabilmesi,
- Hasta tatilde ya da iş seyahatindeyken sağlık bakımına ihtiyaç duyması,
- Kendi yaşadıkları ülkede sağlık imkanlarından yararlanabilecekleri yeterli sağlık kurumlarının olmaması,
- İletişim ve ulaşımın çok gelişmesi şeklindedir.

Dünya sağlık turizmi ihracatı yılda 100 milyar dolara yükselmiş durumdadır. Hastaların medikal turizm sırasında geçirdikleri en yaygın prosedürler kozmetik cerrahi, doğurganlık tedavisi, kalp cerrahisi, organ nakli, kanser tedavisi, diş prosedürleri ve saç ekimidir. Sağlık turizminde en çok tercih edilen ülkeler ise; Hindistan, Güney Kore, Tayvan, Ürdün, Almanya, Singapur, İspanya, Tayland, Meksika, Malezya, Brezilya, Türkiye, Kolombiya, İngiltere, ABD ve Kosta Rika'dır. Fakat pazarın Asya ülkeleri tarafından domine edilmiş olduğu söylenebilir. Asya ülkeleri teknolojik açıdan gelişmiş tıbbi uzmanlık, daha az devlet bürokrasisi, turistik ilgi çekici yerleri varlığı ve fiyat düşüklüğü nedeniyle rekabetçi konumunu sürdürmektedir (TUİK, 2021).

2022 yılı için en çok tercih edilen ülkelerin yaklaşık sağlık turizmi gelirleri; Hindistan 7.4 Milyar Dolar, Türkiye 1.6 Milyar Dolar, Malezya 0.4 Milyar Dolar, Tayland 5.8 Milyar Dolar, İngiltere 6 Milyar Dolar, Singapur 3.5 Milyar Dolar, Meksika 3 Milyar Dolar, Pakistan 1.4 Milyar Dolar, Kosta Rika 0.4 Milyar Dolar ve Dubai 0.4 Milyar Dolar olarak kaydedilmiştir (Health Tourism Data, 2013).

Hindistan (Medikal Turizm); JCI akredite tesislerin varlığı, kardiyoloji, kanser ve nörolojide destekleyici ve cerrahi gelişmiş teknolojik yatırımlar, sağlık personelinin yetkin insan kaynağı ve İngilizcenin yaygınlığı ve rekabetçi/ulaşılabilir fiyatlar ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Güney Kore; dünya standartlarında kalite, kolay erişilebilirlik, güçlü hasta hakları ve ileri teknoloji ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Tayvan; Akredite hastane alt yapısı, teknolojinin etkin kullanımı, gelişmiş teknoloji altyapısına sahip tesisler ve kapsamlı hizmet sunumu (tedavi planları batı ve Çin tıplarının entegrasyonu) ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Ürdün; ABD'deki kuruluşlarla işbirliği içinde hastane ve araştırma merkezleri, holistik tedavi yöntemleri (geleneksel tıp ile alternatif tıbbın birlikte uygulanması), coğrafi konum nedeniyle erişim kolaylığı ve rekabetçi fiyatlar ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Almanya; Teşhis ve tedavi yöntemlerinde yenilikçilik, ilaç, tıbbi cihaz, bioteknoloji, optik teknolojiler ve bilgi iletişim teknolojilerinde bilim ve araştırma merkezi olması, son teknolojik altyapısı, Şeffaf fiyatlandırma yaklaşımı ve yüksek hasta güvenliği ile ön plana çıkan bir ülkedir.

İspanya (Yaşlı Turizmi); Popüler turizm destinasyonu, kardiyoloji, beyin cerrahisi ve doğurganlık tedavileri gibi özelleşmiş tıbbi prosedürler, Avrupa ülkelerinin geri kalanı ile karşılaştırıldığında rekabetçi fiyatlar ve coğrafi olarak stratejik konumlanma ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Birleşik Arap Emirlikleri; saygın ve sektöründe öncü yabancı doktorların BAE'de çalışmasını teşvik etmek vize kolaylığı, gelişmiş tıbbi teknoloji, hasta odaklı yaklaşım ve ulaşım kolaylığı ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Singapur; yüksek kaliteli sağlık uzmanı işgücü, son teknoloji tıbbi ekipman, ilaç sektöründe yatırım çekiciliğinin yüksek olması ve Ar-Ge çalışmalarının desteklenmesi ve dijitalleşme hedefleri ve yatırımları doğrultusunda yenilikçi cihazlar ve ilaçlara erişim ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Macaristan (Termal Turizm); Avrupa ülkelerinin geri kalanı ile karşılaştırıldığında rekabetçi fiyatlarla diş ve kozmetik cerrahi tedavileri, İngilizce ve Almanca bilen, yüksek eğitilmiş ve kalifiye tıp uzmanları ve personel ve Orta Avrupa içinde yer alması nedeniyle otobüs yoluyla dahi çok uzun sürmeyen yolculuklarla ulaşım imkânı ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Amerika Bileşik Devletleri; güçlü üniversite ve laboratuvar altyapısıyla ileri seviye klinik çalışmalar, dünya çapında ünlü, alanının en iyisi hastaneler, kullanılan son teknoloji yöntemler, cihazlar ve tıp eğitimi sıralamalarında en üstte gelen eğitim kurumlarından mezun doktorlar ile ön plana çıkan bir ülkedir.

Malezya; düşük işgücü maliyetleri ve fiyat rekabetçiliği, gizlilik ve ziyaretleri süresince haklarının korunmasını garanti eden regülasyonlar, sağlık çalışanlarının birden fazla dil konuşması ve kardiyoloji ve doğurganlık tedavileri gibi özelleşmiş tıbbi prosedürler ile ön plana çıkan bir ülkedir.

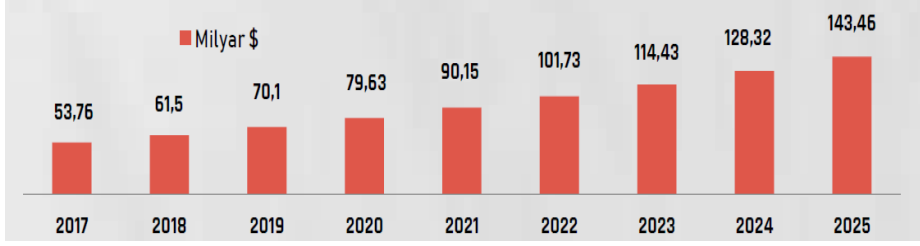
Tablo 1: 2022 Yılı Tıbbi Operasyon Maliyet Tablosu (1000 ABD Doları Cinsinden)

Medikal İşlemler	Ülkeler												
	ABD	Güney Kore	Almanya	Kosta Rika	Meksika	Singapur	Türkiye	Tayland	Kolombiya	Polonya	Malezya	Hindistan	Ort.
Spinal Füzyon	110,0	16,9	10,0	15,7	15,4	12,8	16,8	9,5	14,5	6,2	6,0	10,3	20,3
Histerektomi	15,4	10,4	6,3	6,9	4,5	10,4	7,0	3,7	2,9	2,2	4,2	3,2	6,4
Tüp Bebek	12,4	7,9	17,0	0,0	5,0	14,9	5,2	4,1	5,5	4,9	6,9	2,5	7,8
Lasik (her iki göz)	4,0	1,7	8,6	2,4	1,9	3,8	1,7	2,3	2,4	1,9	3,5	1,0	2,9
Yüz Germe	11,0	6,0	4,9	4,5	4,9	0,4	6,7	4,0	4,0	4,0	3,6	3,5	4,8
Tüp Mide	16,5	10,0	12,3	11,5	8,9	11,5	12,9	9,9	11,2	9,4	8,4	7,3	10,8
Diş İmplantı	2,5	1,4	1,2	0,8	0,9	2,7	1,1	1,7	1,2	0,9	1,5	0,9	1,4
Diz Protezi	35,0	17,5	21,8	12,5	12,9	16,0	10,4	14,0	7,2	8,2	7,7	6,6	14,1
Kalça Protezi	40,4	21,0	19,5	13,6	13,5	13,9	13,9	17,0	8,4	5,5	8,0	7,2	15,2
Kalp Kapağı Değişimi	170,0	39,9	12,7	30,0	28,2	16,9	17,2	17,2	10,5	19,0	13,5	9,5	32,0
Kalp-Bypass	123,0	26,0	12,1	27,0	27,0	17,2	13,9	15,0	14,8	14,0	12,1	7,9	25,8
Maliyet	540,2	158,6	126,5	124,9	123,1	120,5	106,8	98,3	82,5	76,2	75,3	59,9	141,1

Dünyadaki en pahalı tedavi ücretleri genellikle ABD’de görülmektedir. Bu yüzden sağlık turizminde talep en fazla Amerikalılardan gelmektedir. Kalp-Bypass tedavisi için 12 ülkenin fiyat ortalaması yaklaşık olarak 24.825\$’dır. ABD ise, tedavi için ortalamanın çok üstünde bir fiyat talep etmektedir. Kosta Rika, Meksika ve G. Kore ortalama fiyata eşit ya da çok az farkla tedaviyi gerçekleştirmektedir. Tedaviyi en uygun fiyata gerçekleştiren ülke 7.900\$ ile Hindistan olurken Kolombiya, Malezya, Polonya, Singapur, Tayland, Almanya ve Türkiye ortalamanın altında fiyatlarla tedavi sunmaktadır.

Kalp kapağı değişimi için tabloyu incelediğimizde ülkelerin talep ettiği tedavi ücret ortalaması yaklaşık olarak 32.045\$’dır. G. Kore ve ABD ortalamanın üzerinde tedaviyi gerçekleştirirken, Meksika ve Kosta Rika ortalamaya yakın fiyatlarla tedaviyi sunmaktadır. Diğer ülkeler ise ortalamanın çok altında fiyatlarla tedaviyi gerçekleştirmektedir.

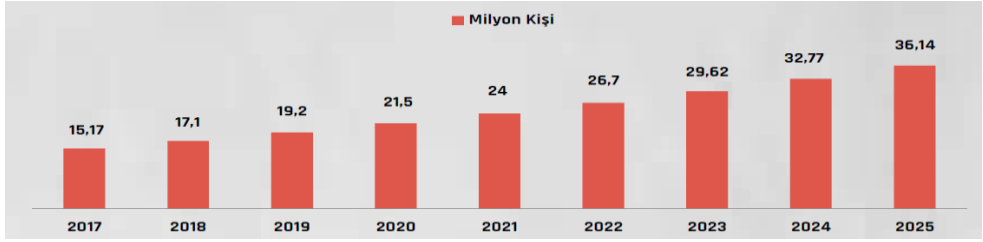
Tablo 2: Yıllara Göre Dünya Medikal Turizm Pazar Hacmi ve Öngörüsü



Kaynak: Medical Tourism Association, 2022.

Sağlık turizminin kapsamı oldukça geniş olmakla birlikte, akla ilk olarak medikal sağlık turizminin geldiği, 2018 yılı sonunda 61.5 milyar büyüklüğe eriştiği tahmin edilen dünya medikal sağlık turizmi pazarının, 2025 yılına kadar iki katından fazla büyümeyle 143.46 milyar hacme ulaşması beklenmektedir.

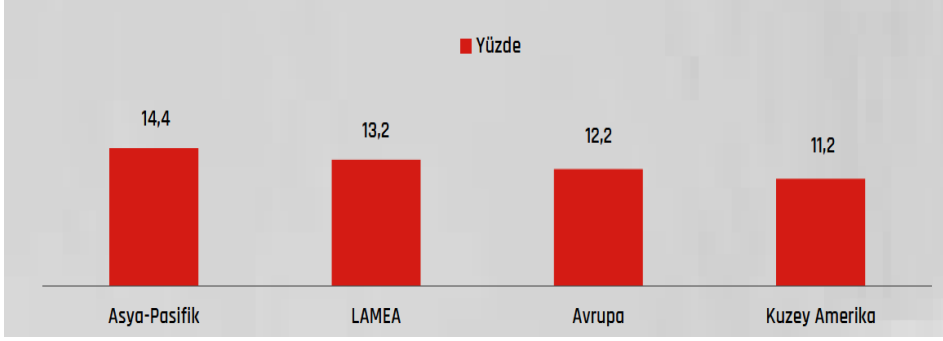
Tablo 3: Yıllara Göre Tedavi Amacıyla Sınırötesi Seyahat Edenlerin Sayısı ve Öngörüsü



Kaynak: Medical Tourism Association, 2022.

Diğer yandan, 2018 yılı sonu itibarıyla dünya üzerinde tedavi amacıyla seyahat edenlerin sayısı 17.1 milyon kişiye ulaşmış olup, 2025 'e kadar 36.14 milyon kişiye ulaşması öngörülmektedir.

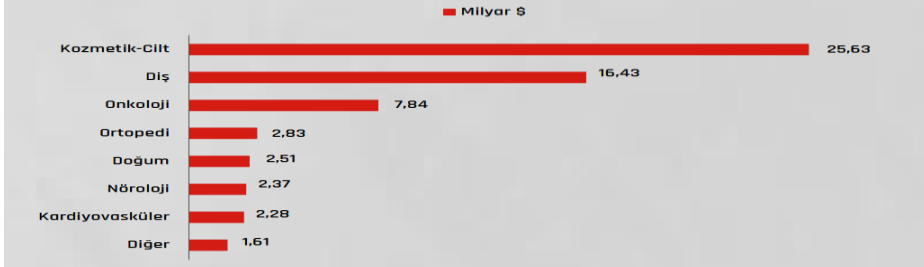
Tablo 4: Dünya Medikal Turizm Pazarı: Bölgelerin Büyüme Projeksiyonları, Ciro



Kaynak: Medical Tourism Association, 2022.

2025 yılına kadar ciro bazında en hızlı yıllık birleşik büyüme (kaydetmesi öngörülen bölge Asya Pasifik %14.4 iken, onu LAMEA (Latin Amerika, Afrika, Ortadoğu) %13.2 ile takip etmektedir. Hiçbir bölgenin %10 'dan aşağı büyüme kaydetmeyecek olması, sektörün küresel düzeyde potansiyeli ve cazibesi açısından önemli bir göstergedir.

Tablo 5: Kategorilere Göre Dünya Medikal Turizm Pazarı, Ciro



Tedavi tiplerine göre dünya medikal turizm pazarı içerisinde en büyük pay, kozmetik cilt tedavisi (25.63 milyar dolar) ile diş tedavisine (16.43 milyar dolar) ne aittir.

Türkiye, Dünyanın en iyi 10 sağlık turizmi destinasyonu arasında yer almaktadır. Türkiye'de sağlık turizminin üç büyük avantajı; uygun fiyat, yüksek kaliteli bakım ve birinci sınıf tedaviye anında erişimdir. Türkiye'nin sunduğu en büyük fayda, diğer ülkelere kıyasla maliyet açısından önemli ölçüde tasarruf sağlamasıdır. Türkiye 4 saatlik uçuş mesafesinde yaklaşık 1 milyar insana ve 57 ülkeye hitap eden önemli bir jeopolitik ve jeostratejik konuma sahiptir.

Tablo 6: Geliş Nedenlerine Göre Ziyaretçiler, 2019 – 2022 (yabancı + yurt dışında ikamet eden vatandaş)

Yıl	Çeyrek	Gezi, eğlence, sportif ve kültürel faaliyetler	Akraba ve arkadaş ziyareti	Eğitim, staj (1 yıldan az)	Sağlık ve tıbbi nedenler (1 yıldan az)	Dini/hac	Alışveriş	İş amaçlı (konferans, toplantı, görev vb.)	Diğer
2019	Yıllık	36 077 029	10 063 958	142 075	701 046	84 347	1 691 594	1 904 427	1 078 098
	I	3 569 877	1 837 718	25 085	179 679	10 134	388 557	456 451	157 149
	II	9 256 052	1 851 943	46 603	201 672	14 640	535 104	603 763	228 300
	III	16 012 035	4 120 652	36 279	141 723	55 680	349 284	400 168	443 273
	IV	7 239 066	2 253 646	34 108	177 972	3 893	418 650	444 046	249 376
2020	Yıllık ⁽¹⁾	9 465 660	4 327 813	37 143	407 423	12 045	786 940	640 437	130 905
	I	3 064 494	1 680 786	14 675	148 934	2 680	335 642	295 042	91 013
	II	-	-	-	-	-	-	-	-
	III	3 741 331	1 477 432	11 080	106 390	5 510	113 614	139 397	7 378
	IV	2 659 835	1 169 595	11 388	152 099	3 855	337 684	205 998	32 514
2021	Yıllık	19 042 762	7 469 644	75 195	670 730	12 755	810 306	1 050 784	199 837
	I	1 209 196	947 371	12 778	115 726	2 295	104 261	182 169	21 198
	II	2 537 005	1 022 762	11 509	113 133	896	116 855	230 066	28 445
	III	9 599 378	3 256 738	28 701	161 517	6 457	209 666	289 332	81 750
	IV	5 697 183	2 242 773	22 207	280 354	3 106	379 523	349 217	68 443
2022	Yıllık	34 493 205	10 948 412	155 008	1 258 382	18 997	2 356 255	1 541 231	502 031
	I	3 052 108	2 131 680	30 417	293 721	2 401	503 657	366 250	65 938
	II	8 117 973	2 323 962	43 182	310 203	5 553	640 360	376 257	100 634
	III	15 779 909	3 736 941	42 701	272 597	6 486	542 422	347 200	234 940
	IV	7 543 215	2 755 829	38 708	381 861	4 557	669 816	451 524	100 519

Kaynak: TÜİK, 2022.

2021 yılında 670.730 kişi sağlık hizmeti almış ve buradan elde edilen gelir 1.726.973.000 ABD doları tutarında gerçekleşmiştir. 2022 yılında ise 1.258.382 kişi sağlık hizmeti almak için ülkemize gelmiş ve buradan elde edilen gelir 1.926.094.000 ABD doları tutarında gerçekleşmiştir.

Türkiye, sağlık turizmi pazarında her zamankinden fazla avantaja sahip olmuştur. Küresel salgın (COVID-19) sonrasında, sağlık turistlerinin uygun

tedavi maliyetleri, yüksek hizmet kalitesi, modern tıbbi teknoloji, erişim kolaylığı gibi tercih kriterlerine sağlık güvenliği de eklenmiştir.

Salgının başlangıcından itibaren yetkin ve proaktif biçimde yönetilen süreç, Türkiye'nin tüm yönleriyle uluslararası hastalar için sağlık güvenliğinin mümkün olduğu bir sağlık turizmi merkezi olarak yeniden konumlandırılmasında kritik bir unsur olmuştur. Salgın sonrasında kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser, KOAH, obezite ve mental ile bağımlılığa ilişkin hastalıkların küresel boyutta görülme sıklığı hızla artmıştır. Salgın sonrasında sağlık turizmi sektöründe başarılı olacak ülkeler, salgını iyi yönetebilen, güvenlik riskini en aza indiren ve hedef ülkeler ile branşlara odaklanmayı başaranlar olacaktır.

COVID-19'la beraber, insanlar sağlıklarını kaybetmeden önce hareket etmenin önemini kavramıştır. Sağlığı, gençliği ve bağımsızlığı korumanın hayati olduğunu fark etmişlerdir. 20 yıl önce insanlar dışarıdan güzelleşirken, artık içeriden de güzelleşip daha sağlıklı hale gelmeye yönelmişlerdir. Türkiye'nin yakın coğrafyasında bulunan Avrupa'nın yaşlanan nüfusu da göz önünde bulundurulduğunda, sağlık turizminin diğer önemli dallarından olan yaşlı bakım hizmetleri ve termal/esenlik turizmi gibi alanlarda da gelecek dönemde talep artışı beklenmektedir.

Bunun yanı sıra medikal turizmi ve saç ekimini bir önceki kuşağın getirdiğini, şimdi yeni kuşak olarak sağlıklı, uzun yaşama yönelik hizmetlerin başlatıldığı belirtilmiştir. Wellness'la birlikte günümüzde genetik risklerin değerlendirildiği ve çevresel faktörlerin dikkate alındığı bir yaşam planlaması yapılmaktadır.

Sektörde turist başı harcama yaklaşık 2 bin dolar olarak kayıtlara geçerken bu rakamın aslında 10 bin dolar seviyesine yaklaştığı tahmin ediliyor. Sağlık hizmeti almak üzere Türkiye'ye gelen turistler tarafından en çok tercih edilen branşlar; saç ekimi, estetik, kalp cerrahisi, ortopedi, onkoloji ve tüp bebek tedavisidir. Türkiye'yi bu alanlarda tercih edenlerin %70 Avrupa'dan, %30 Arap dünyasından gelmektedir.

Saç ekimine ABD ve Japonya öncülük etmiştir ancak Türkiye şu anda yükselen değer ve ilk 3'te yer alan bir ülkedir. Türkiye'nin lokomotif olarak adlandırdığı saç ekiminin ortalama ücreti 5 bin Euro'dur. Saç ekimi Japonya'da 30-35 bin dolar, ABD'de 10-15 bin dolar seviyesinde yapılmaktadır.

Türkiye'ye sağlık turizmi amacıyla en çok 2010'lu yılların başında saç ekimi için Araplar gelmekteydi. Ancak bu durumun Avrupa lehine döndüğü %70 Avrupa, %30 civarı Arapların geldiği görülmektedir. Özellikle yakın kıta Avrupa'sı dediğimiz ülkelere; İtalya, İspanya, Hollanda, Avusturya, Fransa, İsveç, Norveç, Finlandiya, Romanya ve Bulgaristan'dır. Ayrıca Türkiye daha uzak coğrafyalardan; Kanada, Avusturya, ABD, Güney Kore, Çin, Japonya ve Hindistan'dan da hasta almaya başlamıştır.

Sağlık turizmi, termal turizm, üçüncü yaş turizmi, wellness turizm gibi yüksek potansiyelli alanlarda daha kişiselleştirilmiş ve geliştirilmiş modeller oluşturulmalıdır. Etkin denetim ve kalite güvencesinin sağlanması gerekmektedir. Olumlu ülke (Türkiye) algısının/imajının hedef pazarlarda desteklenmesi gerekmektedir. Sektörün insan kaynağı kalitesinin artırılması gerekmektedir. Hasta gizliliğini düzenleyici yasaların geliştirilmesi gerekmektedir. Malpraktis yasalarının geliştirilmesi gerekmektedir.

3. Sağlık Turizminde Mevcut Ülke Deneyiminin Değerlendirilmesi

Sağlık turizmini yönlendiren faktörleri sıralamak gerekirse; uzun süren hasta bekleme listelerinden kurtulmak, daha kaliteli, daha ucuza, daha kısa zamanda hizmet almak, yüksek sağlık teknolojisine ulaşmak, kronik hastaların ve yaşlıların veya engellilerin başka ortamlara gitme ve tedavi olma istekleri, uyuşturucu ve farklı bağımlılıkları olan kişilerin farklı veya daha uygun ortamlarda olma istekleri, tedavi olmanın yani sıra gezme ve kültür ziyaretlerinde bulunma isteği, iletişim ve ulaşımın çok gelişmesi/ulaşım kolaylığı, gelişmiş ülkelerdeki sağlık harcamalarının artması, küresel düzeyde ulaşım imkânlarının artması, kişinin hayata tutunma ve yaşama isteği, gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun ve kronik hastalıkların oranının artması, hastanın kendi ülkesinde hizmete ulaşımı diğer ülkelerden daha zor olması, nadir hastalıklar için kaliteli sağlık bakım hizmetini, diğer ülkede daha uygun imkanlarla alabilmesi, hastanın tatilde ya da iş seyahatindeyken sağlık bakımına ihtiyaç duyması, kendi yaşadıkları ülkede sağlık imkanlarından yararlanabilecekleri yeterli sağlık kurumlarının olmaması, insanların değişik yerlerde tedavi olma istekleri, tatil yaparken, dinlenirken tedavi olmayı tercih etmeleri, dünya nüfusunun hızla yaşlanması, sağlıklı yaşlı nüfusa sunulan hizmetlerin çeşitliliği, sigorta kapsamı dışı tedavilerin artması, dünyada termal sağlık turizmi merkezlerine olan ilginin önceki dönemlere göre giderek artması ve dünyada hastalıkları doğal yöntemlerle iyileştirme eğiliminin giderek ilgi görmeye başlaması olarak sıralanabilir.

Türkiye'nin sağlık turizminde tercih edilme nedenlerini sınıflandırmak gerekirse; zengin kültürel miras, daha ucuz sağlık hizmeti sunumu, turizm imkanları, inanç benzerliği, dünya standartlarında hizmet kalitesi, kişiye özel sağlık hizmeti sunumu, vize kolaylıkları, sağlık güvenliği, tanıdık ve arkadaş tavsiyesi, kısa bekleme süreleri, erişim kolaylığı, kaliteli bakım olanakları ve tedavi yanında tatil yapabilme imkânı şeklindedir.

Türkiye'nin sağlık turizmi sektöründe görülen temel ihtiyaçları üç ana husustan oluşmaktadır; bunlardan birincisi etkin denetim ve kalite güvencesinin sağlanması, ikincisi olumlu ülke imajının hedef pazarlarda desteklenmesi ve üçüncüsü ise sektörün insan kaynağı kalitesinin artırılmasıdır. Türkiye, alt yapısı ve tüm koşullarıyla pek çok farklı ülkeden medikal sağlık turisti ağırlama konusunda uzun yıllardır büyük başarılar göstermektedir ve pek çok yeni pazara açılmaya hazır durumdadır.

Sağlık turizmi, dünyada giderek önemi artan bir sektör haline gelirken, dönemsel gelişmeler ve doğru politikalarla Türkiye dünyada ilk 10 ülke arasına girmiştir. Devlet açısından sağlık turizminin keşfinde ise ilk adım 2010 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde önce Sağlık Turizmi Birimi'nin kurulmasıyla gerçekleşmiştir. 2011 yılında Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı adı altında, 2013 yılında ise genel müdürlük statüsünde sürdürülen çalışmalar sayesinde bugün oldukça iyi bir noktaya gelinmiştir.

Türkiye'de sunulan sağlık hizmeti ücretlerinin Avrupa, ABD ve Kanada'daki fiyatlara göre oldukça uygun olmasının yanı sıra, Türkiye'yi sağlık turizminde öne çıkaran başat etkilere biri de, ülkemizdeki tıp eğitiminin kalitesi ve teknolojik gelişmelerin yakından takip edilmesidir.

2021 yılının ilk dört aylık döneminde İstanbul'a en çok ziyaretçi gönderen ilk 10 ülke Rusya, İran, Almanya, Ukrayna, Irak, Fransa, Özbekistan, Azerbaycan, ABD ve Libya olmuştur (TÜRSAB, 2023). Hatta Batılı ülkelere gelen sağlık turistlerinin önemli bir bölümü de Arap kökenli turistlerdir. Örneğin Fransa'dan gelen sağlık turistlerine bakıldığında Cezayir, Fas, Tunus gibi Kuzey Afrika Araplarının öne çıktığı görülmektedir (TÜRSAB, 2023). Medikal turistler en çok Libya, Almanya ve Irak'tan, turistlerin sağlığı kapsamında hizmet alan hastalar ise en çok Rusya, Almanya ve İngiltere'den gelmiştir.

2022 verilerine göre, Türkiye'ye en fazla ziyaretçi gönderen ilk üç ülke ise; İngiltere, ABD ve Almanya'dır. En çok harcama yapanlar sıralamasında ise sırasıyla ABD, İngiltere ve Suudi Arabistan'dan gelen turistler bulunmaktadır. Yukarıda da işaret edildiği gibi, ABD ve İngiltere'den gelen hastaların önemli bir bölümünü Arap ve İran asıllı turistler oluşturmaktadır. Özellikle İngiltere'den hatırı sayılır ölçüde Arap sağlık turisti Türkiye'ye gelmektedir (Patients Beyond Borders, 2021).

Son yıllarda Kuzey Afrika, Ortadoğu ve Körfez'den gelen Arap turistler için Türkiye sağlık turizminde öne çıkan yerler arasındadır. Gurbetçilerin ardından Arap ve İran kökenli turistlerin; başta saç ekimi olmak üzere plastik cerrahi, diş tedavisi, kanser ve organ nakli gibi pek çok farklı alanda hizmet aldıkları görülmektedir. Bu anlamda, son yıllarda Türk lirasının değer kaybetmesi Türkiye'nin tercih edilmesinde önemli unsurlardan biri haline gelmiştir. Sağlık turistlerinin genel olarak tercih ettiği şehirlerin başında İstanbul ve Antalya gelmektedir.

Gelen sağlık turistlerinin Türkiye'yi seçme nedenleri arasında cazip fiyatların yanı sıra yaşadıkları ülkelerde uzun bekleme sırası (İngiltere, Hollanda, Kanada) ve sigorta sistemlerinin istedikleri tedavileri karşılamıyor olması (Fransa, İngiltere, İrlanda, Almanya) gibi sebepler de yer almaktadır. Ancak gelen turistlerin köken olarak çoğunlukla Arap ve Fars kökenli olması, gerek kültürel ve gerekse coğrafi yakınlık gibi unsurların varlığına da işaret etmektedir.

Yurtdışından olabildiğince çok hasta getirmek isteyen yerli acentalar, hatırı sayılır ölçüde yabancı tercüman istihdam etmeye başlamışlardır. Tercümanların yanı sıra Arap ve Fars kökenli doktor ve hemşireleri de sağlık turizmi alanında görmek mümkündür. Yabancı doktorların çoğu batılı ülkelerde çalışmayı tercih etseler de, bu ülkeler arasında artık Türkiye de bulunmaktadır.

Sağlık turizmi, Türkiye ile Ortadoğu ve Afrika arasındaki bağı oldukça güçlendiren ve yeni işbirliği alanları oluşturan bir sektör haline gelmiştir. Hatta Türkiye, sağlık turizmi sektöründe bu iki coğrafyadan aldığı güçle estetik turizmde dünyada yedinci sıraya yükselmiştir. Tercümanların sağlık alanındaki eğitimlerinin güçlendirilmesi ve yabancı sağlık çalışanlarının çalışma izinleri konusunda kolaylıklar sağlanması; Türkiye'nin global alanda cazibe noktası olma özelliğini daha da yükseltecektir.

Bu durumda ülkemizin uzak ülkelere ziyade daha çok çevre ülkelere yönelik tanıtım çalışmaları yapmasının gereği de ortaya çıkmaktadır. Medikal turizm kapsamında gelen hastaların kliniklere göre dağılımına bakıldığında ise göz hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Genel olarak medikal turizmde göz hastalıkları ön plana çıkan bir klinik türüdür. Ayrıca Türkiye'deki bazı özel göz hastanelerinin yüksek düzeyde teknolojiye sahip oldukları, kaliteli hizmet verdikleri, akredite oldukları ve medikal turizm konusunda uluslararası düzeyde önemli tanıtım çalışmaları yaptıkları bilinmektedir.

Alt birimler dikkate alındığında onkoloji, kardiyovasküler cerrahi ve estetik cerrahisinin de ciddi olarak ön planda olduğu bilinmektedir. Medikal turistlerin en fazla başvurdukları klinik olan göz hastalıkları için sırasıyla en çok, İstanbul, Antalya ve Ankara illeri tercih edilmektedir. Türkiye'ye gelen her 4 uluslararası hastadan 1'inin JCI tarafından akredite edilmiş olan hastaneleri tercih ettiği ve 3 uluslararası hastadan 1'inin ise üç veya daha fazla hastaneden oluşan grup/zincir hastanelerden birini tercih ettiği bilinmektedir.

Türkiye çok çeşitli ülkelere hasta talebi gören bir ülkedir. Dolayısıyla sağlık turizmi çalışanlarının, ülkemizin mevcut hedef pazarlarına göre İngilizce dilinin yanı sıra Rusça, Almanca, Fransızca hatta Arapça dillerine yönelik öğrenim kazanımları sağlanmalıdır. Dünya sağlık turizmi ihracatı yılda 100 milyar dolara yükselmiş durumdadır. Hastaların medikal turizm sırasında geçirdikleri en yaygın prosedürler kozmetik cerrahi, doğurganlık tedavisi, kalp cerrahisi, organ nakli, kanser tedavisi, diş prosedürleri ve saç ekimidir. Sağlık turizmde en çok tercih edilen ülkeler ise; Hindistan, Tayland, Meksika, Güney Kore, Malezya, Brezilya, Türkiye, Singapur, İspanya, Kolombiya, Tayvan, İngiltere ve Kosta Rika'dır.

Türkiye, sağlık turizmi pazarında her zamankinden fazla avantaja sahip olmuştur. Küresel salgın (COVID-19) sonrasında, sağlık turistlerinin uygun tedavi maliyetleri, yüksek hizmet kalitesi, modern tıbbi teknoloji, erişim kolaylığı gibi tercih kriterlerine sağlık güvenliği de eklenmiştir. Salgının (COVID-19)

başlangıcından itibaren yetkin ve proaktif biçimde yönetilen süreç, Türkiye'nin tüm yönleriyle uluslararası hastalar için sağlık güvenliğinin mümkün olduğu bir sağlık turizmi merkezi olarak yeniden konumlandırılmasında kritik bir unsur olmuştur. Salgın sonrasında kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser, KOAH, obezite ve mental ile bağımlılığa ilişkin hastalıkların küresel boyutta görülme sıklığı hızla artmıştır. Salgın sonrasında sağlık turizmi sektöründe başarılı olacak ülkeler, salgını iyi yönetebilen, güvenlik riskini en aza indiren ve hedef ülkeler ile branşlara odaklanmayı başaranlar olacaktır.

COVID-19'la beraber, insanlar sağlıklarını kaybetmeden önce hareket etmenin önemini kavramıştır. Sağlığı, gençliği ve bağışıklığı korumanın hayati olduğunu fark etmişlerdir. Yirmi yıl önce insanlar dışarıdan güzelleşirken, artık içeriden de güzelleşip daha sağlıklı hale gelmeye yönelmişlerdir. Türkiye'nin yakın coğrafyasında bulunan Avrupa'nın yaşlanan nüfusu da göz önünde bulundurulduğunda, sağlık turizminin diğer önemli dallarından olan yaşlı bakım hizmetleri ve termal/esenlik turizmi gibi alanlarda da gelecek dönemde talep artışı beklenmektedir.

4. Sağlık Turizminde Hedef Kitleye Ulaşma Stratejilerinin Ortaya Konulması

Ulusal ve uluslararası sağlık kurumlarının hem ulusal hem de uluslararası düzeyde, bireylerin sağlıkları ile ilgili isteklerini ve ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik hizmetlerin ve hizmete bağlı ürünlerin üretilmesi, fiyatlandırılması, dağıtımı ve tutundurulması faaliyetlerine yönelik planlama ve uygulama sürecidir.

Sağlık turizminde pazarlama stratejisi oluşturmanın temel nedenleri; kurumun çevresel faktörlerini tanımak ve anlamak (yasal çevre, teknolojik çevre vb.), pazardaki rekabet koşullarını anlamak, tüketici satın alma karar sürecini ve bu süreci etkileyen faktörleri anlamak, sağlık turizm pazarını tüketici nezdinde bölümlere ayırmak ve her bölüm için ayrı hizmet üretmek, hangi hizmetlerin üretilmeyeceğine ve sunulacağına karar vermek, var olan tüketiciler ve potansiyel tüketiciler ile iletişim kurmak ve uzun süreli ilişkiler geliştirmek, sağlık turizmi hizmetlerinin fiyatlarını belirlemek ve diğer pay sahipleri ile anlaşma yapmak (özel sigortalar, kurumsal müşteriler) ve sağlık turizmi hizmetlerinin dağıtımı için araçlarla ilişkiler geliştirmek şeklinde sıralanabilir.

Günümüzde artan sağlık hizmeti sunum alternatifleri ile bireylerin artan ihtiyaç çeşitlilikleri ve beklentileri, bu ihtiyaçların karşılanmasını amaçlayan ülkeler için sağlık turizminde pazarlama kavramına ve sağlık turizminde pazarlama stratejisine gittikçe daha fazla önem kazandırmıştır. Zaman içerisinde pazarlama stratejisi yaklaşımları teknoloji ve hasta beklentileri ya da tercihlerindeki gelişmelere paralel olarak da değişebilmektedir.

Sağlık turizminde markalaşabilmek için ülkelerin öncelikle doğru pazarlama stratejisini geliştirmesi, ürün ve satış odaklı yaklaşımdan pazarlama odaklı yaklaşıma geçmesi gerekmektedir. Çünkü sunulan her sağlık hizmeti uluslararası arenada pazarlanabilir değildir. Sağlık turizminde hedef kitleye ulaşma stratejileri aşağıda sıralanmıştır:

- Hasta/deneyimi, farklı hedef konumlar, itibar ve marka bilinirliği spektrumunun her iki yanında pazarlama stratejisi ve hasta hizmetleri değerlendirmesi yapmak,
- Pazarlama ve hasta hizmetleri sistemlerinin etkililiğini değerlendirmek için yerinde hizmetler yürüterek her birinde sunulan hasta deneyimini ölçümlemek,
- Bütünleşik pazarlama elemanları geliştirmek,
- Hastanın beklentilerini anlamak ve sorunlarına çözüm olmak için ağızdan ağıza (mouth-to-mouth) veya söylenti yoluyla (word-of-mouth) pazarlama faaliyetlerine ağırlık vermek,
- Değer temelli pazarlama stratejisi veya odaklanma stratejisi geliştirmek,
- Hastaların ihtiyaçlarını tespit edip, rakiplere göre farklı olma üstünlüğü yaratarak, doğru hastayı seçerek, güvene dayalı müşteri/hasta ilişkileri kurmak ve bunun yanı sıra işletme kârının artmasını sağlayan bir yaklaşım sürdürmek,
- Değer yaratan hastaları/müşterileri ve hizmetleri/ürünleri doğru belirlemek,
- Tutarlı/dengeli stratejiler, pazarlama kararları ve ilkeleri ortaya koymak,
- Müşteriyi/hastayı iyi anlamak, duygularını önemsemek, farklılıklar sunabilmek yani müşteri/hasta değeri ortaya koyabilmek,
- Müşteri/hasta değeri anlayışı benimsemek,
- Değişen müşteri/hasta beklentileri ve müşteri/hasta ilişkilerini tespit ederek rakiplere göre farklı stratejiler geliştirmek,
- Hastanın tıbbi durumunu etkili bir şekilde tüm koşullarıyla ele almak,
- Her hasta için (örneğin her ameliyat için) standart bir fiyat politikası yerine, her hasta için maliyet ve iyileşme çıktıları (verileri) ayrı ayrı ölçmek,
- Ödemeleri, bir tıbbi durumun tedavisindeki tüm hizmetleri baştan sona kapsayacak şekilde karşılayacağı bir paket halinde düzenlemek,

- Hastanın ihtiyaçlarının başarıya ulaşmasını sağlayan tüm sağlık bakım hizmetini bütünleştirmek,
- Teknik açıdan güçlü bir web sitesi oluşturmak,
- Güçlü bir satış-pazarlama-hizmet altyapısı oluşturmak,
- İçeriği güçlü bir kategori ağı oluşturmak,
- Hedef kitleye uygun önerilerin yer aldığı güçlü bir blog oluşturmak,
- Yerel işletme platformlarında güçlü profiller oluşturmak,
- Youtube başta olmak üzere video platformlarında (Arama ağı reklamları, Google görüntülü reklam ağı, Facebook reklamları, Sağlık siteleri reklamları, Web siteleri) güçlü ve anlamlı içerikler oluşturmak,
- Güçlü ve kurallara uygun bir sosyal medya yönetimi oluşturmak,
- Ülke, şehir, bölge bazlı uygun ve güçlü reklamlar oluşturmak,
- Hitap etmek istenen kesimi iyi belirleyebilmek şeklinde sıralanabilir.

Sağlık turizminde yeni bir ü5. Sağlık Turizminde Yeni Bir Ülkeye Giriş Stratejisinin Belirlenmesi

lkeye giriş stratejileri üç başlık altında toplanabilir. Bunlar; tanıtım stratejisinin belirlenmesi, satış ve pazarlama stratejisinin belirlenmesi ve fiyatlandırma stratejisinin belirlenmesi şeklindedir. Sağlık turizminde tanıtma faaliyetinin odak noktası hedefin iletişim yoluyla bilgilendirilmesidir.

Sağlık turizmi tanıtımının amacı, sahip olduğumuz tıbbi tecrübe, teknolojik altyapı ve sağlık tesisleri gibi değerlerin uluslararası kamuoyuna anlatılması, açıklanması ve duyurulması yolu ile ülke sağlık hizmetlerine yönelim açısından olumlu bir ülke imajı oluşturulmasına çalışmaktır.

Bir sağlık turizmi tanıtım kampanyasının temel amacı, “sağlık personelimizin tıbbi tecrübe ve bilimsel yetkinlikleri, hastanelerimizin teknolojik altyapı ve üstün hizmet düzeyleri” gibi kalite değerlerinin hedef kitlelere değişik iletişim metotları ile duyurulması, sonuç olarak ülkemiz lehine sağlık turizmi hareketliliği oluşturulmasına çalışmaktır. Sağlık turizminin genel ekonomik şartlardan diğer sektörlere göre daha az etkilenmesi, kalite ve fiyat odaklı olması, hastaların sağlık tesisi seçimini çoğu zaman görmeden yapması, uluslararası rekabet nedenleri ile stratejik olarak planlanmış tekrarlayan tanıtım kampanyaları önem arz etmektedir. Sağlık turizmi hizmetlerinin bilinilirliğini arttırmak için yapılan tanıtmanın önemini dört başlık altında özetlemek mümkündür:

- Ülkeye yönelik sağlık turizmi hareketleri artış eğilimindeyse, tanıtım faaliyetleri bu artışın hızını arttırabilir.

- Etkin bilgi aktarımı, özgün işlemlerin, başarılı hekimlerin ve mükemmeliyet merkezi sağlık tesislerinin akılda kalmasına yardımcı olur.
- İstikrarlı ve süreklilik arz eden tanıtım faaliyetleri uzun dönemde ülkeye yönelik ve daha önce olmayan bir sağlık turizmi hareketi oluşturabilir.
- İstikrarlı, etkili ve süreklilik arz eden doğru tanıtım faaliyetleri, öncesinde çeşitli nedenlerle çıkan ya da çıkartılan olumsuz bilgilerin, tanıtımı yapılan ülkeye olan sağlık turizmi hareketinin olumsuz yönelimleri üzerindeki etkisini azaltabilir.

Sağlık turizmi tanıtım stratejisinin belirlenmesine yönelik basamakları ise üç adımda nitelendirebiliriz:

Birinci adım; Sağlık Turizmi Tanıtım Stratejisinin Geliştirilmesi

- Tanıtımı yapılacak ve pazarlanacak hizmetin belirlenmesi
- Hedef pazarın belirlenmesi
- Ulaşılabilecek ölçülebilir hedeflerin belirlenmesi
- Oluşturulmak istenen etkinin ve buna uygun mesajın belirlenmesi
- Tanıtım yöntemlerinin belirlenmesi
- Tanıtım zamanlamasının belirlenmesi
- Tanıtımın bütçesinin belirlenmesi

İkinci adım; Sağlık Turizmi Tanıtımının Planlanması

- Genel Tanıtım (farklılaştırılmamış tanıtım dönemi)
- Hedefe kitlesel tanıtım (farklılaştırılmış tanıtım dönemi)
- Küçük gruplara tanıtım (yoğunlaştırılmış tanıtım dönemi)
- Tanıtımın sonuçlarını ölçme ve değerlendirme

Üçüncü adım; Kullanılacak Tanıtım Araçlarının Belirlenmesi

- Halkla İlişkiler Yolu
- Reklam Yolu (Sınır ötesi sağlık hizmeti talebinde olan hastaların ya da onları yönlendiren kurum veya kuruluşların eğilimlerini ülkemiz yönüne çevirme)
- Bilgilendirme Yolu (Bir kaynaktan belirli bir hedefe doğru ve hedefi konu hakkında aydınlatmaya dönük her türlü bilgi iletilmesi)

Sağlık turizmi türlerinin (termal turizm, yaşlı turizmi, engelli turizmi ve medikal turizm) tanıtımlarında birbirinden farklı tanıtım araçları kullanılmalıdır. Termal sağlık tesislerinin tanıtımları esas olarak genel turizm tanıtımları ile benzerlik gösterirken; medikal turizm tanıtımında daha çok bilimsel temellere dayanan, cezp etme yerine bilgilendirme ve farkındalık uyandırma amaçlı halkla ilişkiler teknikleri kullanılmalıdır. Sağlık turizmi tanıtım stratejisinin belirlenmesine yönelik ipuçları aşağıda sıralanmıştır:

- Medikal turizm tanıtımında güven unsuru belirleyici ve önemlidir. Bu nedenle tanıtımda kullanılan dil; teknoloji, kalite, akreditasyon hastane personelinin yurt dışı eğitimi ve beraberinde geleneksel turizm olanakları üzerine odaklanılmalıdır.
- Aynı zamanda sağlık hizmeti sunan personelin nitelikleri ve bilimsel çalışmaları tanıtılmalıdır.
- Hedef kitleye ulaşmayı sağlayacak nitelikte fuar, kongre benzeri organizasyonlara katılım sağlanmalıdır.
- Tanıtımlarda bilgilendirmeye önem verilmelidir.
- İnternet bir enformasyon aracı olarak kullanılmalı ve tedaviler hakkında detaylı bilgiler verilmelidir.
- İnternet sitesinde bir basın merkezi oluşturarak güncel bilgilere basının kolay ulaşması sağlanmalıdır.
- İnternette başarılı sağlık turizmi hikâyeleri paylaşılmalıdır.
- Sağlık turizminde hizmet sunumuna talip olan ülkelerin bu alanda yaptığı çalışmalar takip edilmelidir.

Sağlık hizmetleri pazarlaması; bireylerin sağlık hizmetlerine yönelik ihtiyaçlarının/isteklerinin belirlenmesi; bu ihtiyaçlara/isteklere uygun sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi ve nihayetinde hasta olan bireylerin bu sağlık hizmetlerini kullanmaya yönlendirilmesi faaliyetidir. Sağlık hizmetleri pazarlamasının gelişmesinin nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

- Artan maliyetlerin yarattığı baskı
- Sağlık hizmetleri tüketicilerinin ihtiyaç ve isteklerindeki artış ve buna karşı tüketici tatminindeki azalma
- Özel sağlık hizmeti sunan kurumların sayısındaki artış
- Sağlık hizmeti sunan personelin uzmanlaşması değişen hasta-doktor ilişkilerinin düzeyi
- Teknolojinin gelişmesi

- Hastanın çevrimiçi olanakları kullanarak sağlık hizmetleri arasında karşılaştırma yapabilmesi
- Artan gelir seviyesi sebebiyle beklentilerin artması

Sağlık turizminde satış ve pazarlamanın rolü ise aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

- Kurumun çevresel faktörlerini tanımak ve anlamak (yasal çevre, teknolojik çevre vb.)
- Pazardaki rekabet koşullarını anlamak
- Tüketici satın alma karar sürecini ve bu süreci etkileyen faktörleri anlamak
- Sağlık turizm pazarını tüketici nezdinde bölümlere ayırmak ve her bölüm için ayrı hizmet üretmek
- Hangi hizmetlerin üretileceğine ve sunulacağına karar vermek
- Var olan tüketiciler ve potansiyel tüketiciler ile iletişim kurmak ve uzun süreli ilişkiler geliştirmek
- Sağlık turizmi hizmetlerinin fiyatlarını belirlemek ve diğer pay sahipleri ile anlaşma yapmak (özel sağlık sigortaları, kurumsal müşteriler v.b.)
- Sağlık turizmi hizmetlerinin dağıtımı için aracılarla ilişkiler geliştirmektir.

Sağlık turizminde satış ve pazarlamaya yönelik ipuçları ise aşağıda pratik bilgiler şeklinde sıralanmıştır:

- Günümüzde artan sağlık hizmeti sunum alternatifleri ile bireylerin artan ihtiyaç çeşitlilikleri ve beklentileri, bu ihtiyaçların karşılanmasını amaçlayan ülkeler için sağlık turizminde pazarlama stratejisine gittikçe daha fazla önem kazandırmaktadır.
- Markalaşma ise pazarlama stratejisinin en önemli nihai amacıdır ve pazarlama stratejisi çerçevesinde değerlendirilmelidir.
- Zaman içerisinde pazarlama stratejisi yaklaşımları teknoloji ve hasta beklenti ve tercihlerindeki gelişmelere paralel olarak değişebilmektedir.
- Sağlık turizminde markalaşabilmek için ülkelerin öncelikle doğru pazarlama stratejisini geliştirmesi, ürün ve satış odaklı yaklaşımdan pazarlama odaklı yaklaşıma geçişi sağlaması gerekmektedir.

- Sağlık turizmi marka temas noktalarındaki pazarlama ve müşteri/hasta hizmetleri sistemlerinin etkililiğini değerlendirmek için yerinde hizmetler yürüterek her birinde sunulan hasta deneyimi ölçümlenmelidir.
- Sağlık turizmi tanıtımında kullanılan bütünleşik pazarlama elemanları geliştirilmelidir.
- Sağlık turizm tanıtımında ağızdan ağıza (mouth-to-mouth) veya söylenti yoluyla (word-of-mouth) pazarlamanın yerini hiçbir teknikle doldurmak mümkün değildir.
- Söylenti ya da ağızdan ağıza pazarlama sağlık alanında oldukça etkili bir tanıtım yöntemidir.
- Aynı zamanda hastanın beklentilerini anlamak ve sorunlarına çözüm olmak kulaktan kulağa pazarlamanın başarılması için gereklidir.

Etkili bir sağlık turizmi pazarlaması için dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda sıralanmıştır:

- Teknik açıdan güçlü bir web sitesi
- Güçlü bir satış-pazarlama-hizmet altyapısı
- İçeriği güçlü bir kategori ağı
- Hedef kitleye uygun önerilerin yer aldığı güçlü bir blog
- Yerel işletme platformlarında güçlü profiller
- YouTube başta olmak üzere video platformlarında güçlü ve anlamlı içerikler
- Güçlü ve kurallara uygun bir sosyal medya yönetimi
- Ülke, şehir, bölge bazlı uygun ve güçlü reklamlar

Sağlık turizmi satış ve pazarlamasında yapılan en güncel hatalar ise aşağıda sıralanmıştır:

- Yüksek beklentiler
- Gerçek dışı beklentiler
- Eksik yatırımlar
- Rekabete hazır olmadan rekabete girmek
- Her hizmeti birden sunmaya çalışmak
- Hitap etmek istenen kesimi iyi belirleyememek

- Yetersiz hazırlıklar

Yurtdışından hasta getirme sürecinin en kritik noktası talep toplamaktır. Bu noktada dijital pazarlamanın (Arama ağı reklamları - Google görüntülü reklam ağı - Facebook reklamları - Sağlık siteleri reklamları - Web siteleri) sağlık turizminde en efektif yöntem olduğunu söyleyebiliriz. Öncelikle kliniklerin ya da hastanelerin hangi tedavileri uyguladığını öğrenmek gerekir. Daha sonra satış-pazarlama ekibine, ekosistemdeki uygun hedef pazarlar belirlenerek listelenir. Ardından ortaklaşa belirlenen dijital pazarlama planı ile satış-pazarlama süreci başlatılır.

Hastanelerin/Kliniklerin doktor kadrosunun büyüklüğüne göre en uygun talepler alınır. Kliniklerin ağırladığı yabancı hastaların hangi ülkelerden geldiği ve bu hastalara hangi tedavilerin uygulandığı gibi bilgiler çok önemlidir. Bu bilgiler ile hasta sayısını artırmak veya yeni pazarlara açılma stratejilerini belirlemek mümkündür. Dijital reklamlar kurgulanırken satış-pazarlama ve halkla ilişkiler ekibinin hangi dillerde destek verdiği gibi konuların öncelikler arasında olması büyük önem taşımaktadır.

Sağlık turizmi, günümüzde liposuction ve rinoplasti gibi kozmetik ameliyatlardan organ nakli ve kanser tedavileri gibi hayat kurtaran operasyonlara kadar çok çeşitli tıbbi prosedürleri içerir. Ayrıca rutin sağlık kontrolleri ve sağlıklı yaşam programları gibi hizmetler de sağlık turizminin önemli bir bölümünü kapsar. İnsanların sağlık sorunları ve ihtiyaçları için bu sektörü tercih etmelerinin sebepleri arasında ilk sırada yer alan maliyet avantajı, sağlık harcamalarının önemli ölçüde azaltılmasını sağlayabilir.

Pazar talebini, maliyet yapısını ve rakiplerin fiyatlarını belirleyen sağlık turizmi işletmeleri, fiyatlandırma stratejilerinden birini kullanarak, ürününü/hizmetini hangi fiyat ile sağlık turizmi pazarına sunacağına karar vermektedir. Sağlık Turizmi ürününün/hizmetinin fiyatı, 3C yaklaşımına (Maliyet - Rakiplerin ve ikame ürünlerin fiyatı - Müşterilerin değer algılamaları) göre çizilen bu fiyat çerçevesi içerisinde en düşük fiyat ile en yüksek fiyat arasında belirlenmektedir. En düşük fiyat noktası, işletmenin kar etme olasılığının olmadığı noktayı, en yüksek fiyat noktası ise sağlık turizmi ürününü pazarlamanın mümkün olmadığı noktayı ifade etmektedir.

Fiyat düzeyini belirlemek için sağlık turizmi işletmelerinin uygulayabilecekleri temel fiyatlandırma stratejileri mevcuttur. Sağlık Turizmi işletmeleri ürüne/hizmete ve pazara bağlı olarak fiyatlandırma stratejilerinden birini veya birkaçını bir arada uygulamaktadırlar. Bu stratejiler; maliyete dayalı, talebe dayalı, rekabete dayalı, değer tabanlı, yeni ürünlere/hizmetlere yönelik fiyatlandırma stratejileridir.

Maliyete Dayalı Fiyatlandırma Stratejisi - Maliyet odaklı fiyatlandırma, rekabet ve talep koşulları dikkate alınmadan, sağlık turizmi işletmesinin sağlık

turizmi ürününün/hizmetinin üretiminde söz konusu olan sabit ve değişken maliyetleri esas alarak fiyatı belirlemesidir. Maliyet odaklı fiyatlandırmada sağlık turizmi işletmeleri sadece üretim maliyetlerini dikkate almaktadırlar. Kullanımı ve uygulaması oldukça kolay olan bir yöntem olmasına karşın, pazara dönük işletmelerde talep miktarını ve esnekliğini ve rakiplerin fiyatını dikkate almaması nedeniyle sağlık turizmi işletmelerinin rekabet şansını kaybetmesine yol açabilmektedir. Sağlık Turizmi işletmelerinin amacı, rekabet üstünlüğünü sağlayacak fiyatlandırma stratejileri uygulayarak varlığını sürekli devam ettirmek olmalıdır.

Talep Yönlü Fiyatlandırma Stratejisi - Talep yönlü fiyatlandırma yönteminde, müşterinin/hastanın istek ve ihtiyaçlarını karşılayabilecek sağlık turizmi ürüne ne kadar ödemeye istekli olduğu tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemde fiyatlandırma kararlarında belirleyici faktör, talep ve fiyat ilişkisi olmaktadır. Fiyatlandırma kararlarında göz önünde bulundurulması gereken en önemli etkenlerden bir tanesi, tartışmasız ürünün alıcıları ve onların tepkileridir. Başarılı olabilmek için pazarın gelir özellikleri ve satın alma alışkanlıkları ortaya konulmalıdır.

Rekabet Yönlü Fiyatlandırma Stratejisi - Rekabet yönlü fiyatlandırma stratejisinde, maliyetler ve talepten çok, sağlık turizmi pazarında faaliyet gösteren rakiplerin fiyatları göz önünde tutulmaktadır. Rekabet yönlü fiyatlandırmada en yaygın uygulamalardan bir tanesi, sağlık turizmi pazarında geçerli fiyatla ürünü/hizmeti fiyatlandırmaktır. Rekabet yönlü fiyatlandırma turizm işletmelerinin, maliyetleri ve pazar talebini göz ardı ederek rakiplerin fiyatlarını temel almaları, özellikle ürünler benzer olduğunda ya da fiyatın tek başına pazarlama karmasının önemli elemanı olması durumunda etkin olarak uygulanmaktadır.

Değer Tabanlı Fiyatlandırma Stratejisi - Geleneksel fiyatlandırma yöntemleri; maliyete göre fiyatlandırma, talebe göre fiyatlandırma ve rekabete dayalı fiyatlandırmadan oluşmaktadır. Her üç yöntem de tüketicinin ürüne biçtiği değerın parasal karşılığını dikkate almamaktadır. Oysaki değer temelli fiyatlandırma ürünün/hizmetin; maliyetine, pazar fiyatına ya da rakip fiyatlara göre fiyatını belirlemek yerine, tüketicinin ürüne/hizmete biçtiği değere göre saptama stratejisi olarak tanımlanmaktadır. Tüketici, zihninde, bir ürünün “değer fiyatını” belirlerken, bu ürünün/hizmetin ekonomik değerini, pazardaki ortalama bir ürünün/hizmetin ekonomik değeriyle karşılaştırır. Tüketici, eğer ürünün/hizmetin, ortalama bir üründen/hizmetten daha üstün özelliklere sahip olduğuna ve daha üstün ekonomik değer sunduğuna inanıyorsa yüksek fiyat ödemeye (değer fiyatı) gönüllü olmaktadır.

Birincisi; sıklıkla birlikte görülen durum ve komplikasyonları da içeren şekilde, her bir tıbbi durumun tüm tedavi döngüsünde ihtiyaç duyulacak

hizmetleri kapsayan, hastaların ihtiyaçları çevresinde şekillenen bütünleşik uygulama birimlerine geçilmesi gerekmektedir.

İkinci olarak, değer temelli ödeme sisteminde, işlem temelli ödemeden ziyade, sağlık, çıktı ve hedef temelli ödeme sistemi olmalıdır. Maliyet bölüm odaklı değil, hasta odaklı hesaplanmalıdır. Her hasta için (rneğin her ameliyat için) standart bir fiyat politikası yerine, her hasta için maliyet ve iyileşme çıktılarını (verileri) ayrı ayrı ölçmek değer artışı ve kaliteyi olumlu yönde etkiler.

nc olarak, değer temelli sağlık hizmetlerinde paket ödeme sisteminin getirilmesi gerekmektedir. demeler, bir tıbbi durumun tedavisini baştan sona kadar tüm hizmetleri kapsayacak şekilde karşılayacak paket halinde olmalıdır.

Dördüncü olarak ihtiyaçlar hastanın tıbbi durumuna bağlı olarak bütünleşik bir şekilde ve hastanın ihtiyaçlarının başarıya ulaşmasını sağlayan tüm hizmet ve faaliyetleri kapsamalıdır.

KAYNAKÇA

- AGS GLOBAL (2020). Türkiye Sağlık Turizmi Sektörü İçin Yeni Normalde Fırsatlar. <http://www.agsglobal.com.tr/Uploads/DigerDosya/ags-global-saglik-turizmi-sektor-raporu.pdf> (Erişim Tarihi: 22.02.2025).
- Health Tourism Data (2023). <https://wahethealth.com/en/health-tourism-data/> (Erişim Tarihi: 19.07.2025).
- Hizmet İhracatçıları Birliği (2021). Hizmet İhracatı Strateji Raporu. https://www.tim.org.tr/files/downloads/Strateji_Raporlari/TIM_Ihracat_2021_Raporu.pdf (Erişim Tarihi: 20.02.2025).
- Medical Tourism Association (2022). Medical Tourism Statistics. <https://hospitalcmq.com/medical-tourism/statistics/> (Erişim Tarihi: 19.07.2025).
- Medical Tourism Association (2022). Medical Tourism Statistics. <https://hospitalcmq.com/medical-tourism/statistics/> (Erişim Tarihi: 19.07.2025).
- Medical Tourism Magazine (2018). (<https://www.mhtc.org.my/2018/02/20/top-10-medical-tourism-destinations-in-the-world/>) (Erişim Tarihi: 18.07.2024).
- OECD (2011). Treatments, Markets and Health System Implications: A scoping review. Directorate for Employment, Labour and Social Affairs. <http://www.oecd.org/els/health-systems/48723982.pdf> (Erişim Tarihi: 20.02.2025).
- OECD (2012). Medical Tourism Treatments Markets and Health System Implications. www.oecd.org/els/health-systems/48723982.pdf, (Erişim Tarihi: 07.08.2022).
- Patients Beyond Borders (2021). The Most Trusted Resource in Medical Tourism. Available at: <https://www.patientsbeyondborders.com/about>. (Erişim Tarihi: 8.09.2025).
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı (2025). Uluslararası Sağlık Turizmi ve Turistin Sağlığı Hakkında Yönetmelik. <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR-107599/yonetmelikler.html> (Erişim Tarihi: 3.11.2025).
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Turizmi Dairesi Başkanlığı (2023). Yetkili Sağlık Tesisleri. <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR-76664/yetkili-saglik-tesisleri.html> (Erişim Tarihi: 20.02.2025).
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). Sağlık İstatistikleri Yıllığı. <https://www.saglik.gov.tr/TR,89801/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-yayinlanmistir.html> (Erişim Tarihi: 20.02.2025).

- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Turizmi El Kitabı (2012). Sağlık Turizmi El Kitabı 2012. <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR,1117/saglik-turizmi-el-kitabi-2012.html> (Erişim Tarihi: 10.01.2025).
- TÜİK (2021). Sağlık Turizmi Verileri. <https://www.ushas.com.tr/saglik-turizmi-verileri/> (Erişim Tarihi: 6.09.2025).
- TÜİK (2022). Turizm İstatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turizm-Istatistikleri-IV.Ceyrek:-Ekim-Aralik-ve-Yillik,-2021-45785> (Erişim Tarihi: 22.07.2025).
- Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı (2024). On İkinci Kalkınma Planı 2024-2028. <https://www.sbb.gov.tr/kalkinma-planlari/> (Erişim Tarihi: 3.11.2025).
- TÜRSAB Sağlık Turizmi Raporu (2019). Türkiye'de Sağlık Turizmi. https://www.tursab.org.tr/dosya/12186/saglikturizmiraporu_12186_5485299.pdf (Erişim Tarihi: 22.02.2025).
- UNWTO (2019). Exploring Health Tourism. https://catedratim.files.wordpress.com/2020/02/unwto_exploringhealthtourism.pdf (Erişim Tarihi: 22.05.2025).
- UNWTO (2021). Basic Tourism Statistics. UNWTO. <https://www.unwto.org/statistic/basic-tourism-statistics>. (Erişim Tarihi: 22.05.2025).
- World Tourism Organization and European Travel Commission. (2018). Exploring Health Tourism. Madrid: UNWTO. (Erişim Tarihi: 22.02.2025).

BÖLÜM 7

Dental Cam İyonomer Simanların Temel Yapısı ve Modifiye Edilmiş Türlerinin Biyoaktif Davranışları

Şeyda Saçan¹

¹ Uzman Dişhekim, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 0000-0002-1571-8467

Giriş

Cam iyonomer simanlar (CİS), dental materyaller içinde hem kimyasal hem biyolojik bakımdan benzersiz özellikler taşıyan bir grup olarak tanımlanır. Bu simanlar, polialkenoik asitlerin florooalüminosilikat camlarla gerçekleştirdiği asit–baz reaksiyonuna dayanır ve sertleşme sırasında hem camın iyonik çözünmesini hem de polimerik zincirlerin çapraz bağlanmasını içeren kompleks bir kimyasal süreç gerçekleşir. CİS’lerin diş dokularına doğrudan kimyasal bağlanması, florür salma özellikleri ve biyoyumumlulukları bu materyalleri pedodonti, restoratif diş hekimliği, koruyucu uygulamalar ve ART (atraumatik restoratif tedavi) gibi çok geniş bir klinik yelpaze içinde önemli bir yere oturtmuştur (1).

Cam iyonomerler, sentetik polimer bazlı modern dental materyallere kıyasla daha eski bir teknoloji gibi görünse de günümüzde hâlâ yaygın olarak tercih edilmelerinin temel nedeni kimyasal yapılarının klinik avantajlarla harmanlanmış olmasıdır. Özellikle florür salınımı, bir restoratif materyalde nadiren bu kadar belirgin düzeyde ortaya çıkmaktadır (2). Florür, yalnızca mineyi demineralizasyona karşı güçlendirmekle kalmaz, aynı zamanda bakteriyel metabolizmayı olumsuz etkileyerek plak içinde asit üretimini düşürür.

Geleneksel cam iyonomer simanların bazı eksiklikleri vardır; bunların başında düşük mekanik dayanım, nem duyarlılığı ve estetik sınırlılık gelir. Bu dezavantajların varlığı, araştırmacıları materyalin hem kimyasal hem de fiziksel özelliklerini modifiye etmeye yönlendirmiştir. Bu çabaların bir sonucu olarak rezin modifiye cam iyonomer simanlar, kompomerler, nano-iyonomerler, yüksek viskoziteli cam iyonomerler ve pek çok diğer gelişmiş form ortaya çıkmıştır (2,3).

2. Güncel Cam İyonomer Siman Türleri

2.1 Geleneksel Cam İyonomer Simanlar

Geleneksel cam iyonomer simanların (GCİS) toz fazı; alümina (Al_2O_3), silika (SiO_2), metal oksitler, metal florürler ve metal fosfatların yüksek sıcaklıklarda (1100–1500 °C) eritilmesiyle elde edilen cam yapılarından oluşur. Bu tozlar, poliakrilik asit içeren likit bileşeniyle karıştırıldığında, materyalin sertleşmesini sağlayan tipik bir asit–baz reaksiyonu gerçekleşir (3). Sertleşme süreci ardışık olarak asit atağı, matriks oluşumu (şelasyon) ve matriks sertleşmesi olmak üzere üç temel aşamada ilerler. Asit, cam partiküllerinin yüzeyini çözerek metal kasyonlarının (Ca^{2+} , Al^{3+}) açığa çıkmasına yol açar; daha sonra bu iyonlar poliakrilik asidin karboksil gruplarıyla etkileşerek sertleşmiş poliakrilat tuzu matriksini oluşturur (4).

GCİS’lerin klinik kullanımlardaki başlıca dezavantajlarından biri, mekanik dayanımlarının düşük olmasıdır. Özellikle çiğneme kuvvetlerinin yoğun olduğu bölgelerde materyalin yorulma kırıkları, kenar açılmaları ve erken çözünme gibi problemler ortaya çıkabilmektedir (2). Simanın suya karşı duyarlılığı ve

başlangıç dönemindeki çözünme eğilimi bu zayıflıkları artırmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, klasik CİS formülasyonlarını güçlendirmek amacıyla çeşitli katkı maddeleri ve modifikasyon yöntemleri geliştirmiştir (5).

Geleneksel cam iyonomerler; kaide materyali, yapıştırma simanı, kök yüzeyi çürüklerinin tedavisi, süt dişi restorasyonları ve atraumatik restoratif tedavi (ART) uygulamalarında sıklıkla tercih edilir. Son yıllarda arka grup dişlerde sürekli restoratif materyal olarak da kullanılabilmeleri için, toz–likit oranlarının artırılması ve sertleşme reaksiyonunun hızının modifiye edilmesi gibi tekniklerle mekanik dayanımlarının iyileştirilmesi hedeflenmiştir (6).

2.1.2 Güçlendirilmiş Cam İyonomer Simanlar (Hibrit Simanlar)

Geleneksel cam iyonomerlerin olumlu biyolojik özelliklerinden yararlanırken zayıf mekanik davranışlarını iyileştirmek amacıyla geliştirilen hibrit simanlar iki ana gruba ayrılır:

1. Rezin Modifiye Cam İyonomer Simanlar (RMCİS)
2. Poliasit Modifiye Kompozit Rezinler (Kompomerler)

Bu hibrit materyaller; kron ve braket yapıştırma, kaide materyali olarak kullanım, servikal lezyon restorasyonları gibi geniş bir endikasyon alanına sahiptir (7).

2.1.2.1 Rezin Modifiye Cam İyonomer Simanlar (RMCİS)

1980’li yıllarda geliştirilen RMCİS’lerin amacı, geleneksel cam iyonomerlerin yapısal avantajlarını korurken mekanik özelliklerini belirgin şekilde iyileştirmektir. Bu doğrultuda materyalin likit fazına hidrofilik monomerler olan HEMA, Bis-GMA ve TEGDMA gibi metakrilat bileşiklerinin eklenmesiyle tamamen yeni bir sertleşme mekanizmasına sahip hibrit yapı oluşturulmuştur. RMCİS’lerin tipik bileşimi yaklaşık %80 cam iyonomer, %20 rezin modifiye matriks şeklindedir (7,8).

Toz fazında flor-alüminosilikat cam partikülleri bulunurken, likit fazında poliakrilik asit, tartarik asit, HEMA ve belirli oranda su yer alır. RMCİS’lerde hem asit–baz reaksiyonu hem de ışıkla başlatılan polimerizasyon eş zamanlı gerçekleşir. Bu “dual-cure” yapısı, materyalin erken dönemde daha güçlü olmasını sağlarken, kimyasal sertleşmenin devam etmesi de nihai dayanımı artırır (9).

Bağlanma mekanizması GCİS’lere benzer şekilde iyonik köprülerle başlar; ancak rezin fazı sayesinde mine yüzeyinde mikromekanik retansiyon da sağlanır. RMCİS, GCİS’e kıyasla daha yüksek adeziv kuvvet, daha düşük çözünürlük ve artmış mikrosızıntı direnci sergiler. Estetik özelliklerinin daha iyi olması ve çalışma süresinin daha uzun olması klinik uygulamayı kolaylaştırır. Bununla birlikte RMCİS’lerin bazı dezavantajları vardır (10):

- HEMA gibi düşük moleköl ağırlıklı monomerlerin salınımı sitotoksite oluşturabilir,
- Sertleşme büzülmesine bağlı mikrosızıntı ve postoperatif hassasiyet görülebilir,
- Rezin içeriğı nedeniyle biyouyumluluk GCİS'lerden daha düşüktür.

Klinik başarı üzerine yapılan araştırmalar, RMCİS'lerin doğru endikasyonlarda yüksek performans sergilediğini; ancak pulpa yakın restorasyonlarda monomer salınımı nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerektiğini göstermektedir (11).

Son yıllarda bazı RMCİS ürünlerine bütıl hidroksi tolüen (BHT) gibi antioksidan ajanlar eklenmiştir. BHT, serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırarak rezin fazının oksidatif degradasyonunu azaltır. Ancak Avrupa Birliğı tarafından kozmetik ve ağız bakım ürünlerinde kullanımına sınırlamalar getirilmiştir (12).

2.1.2.2 Poliasit Modifiye Kompozit Rezinler (Kompomerler)

Kompomerler, GCİS dolgu partikülleri ile dimetakrilat monomerlerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan ara materyal grubudur. Yaklaşık %30 CİS ve %70 rezin matriks içeren kompomerler, kompozitlerin estetik üstünlüklerini GCİS'lerin florür salınımı ile birleştirmeyi amaçlar. Polimerizasyon, ışıkla başlatılan radikal reaksiyonla gerçekleşir; ardından materyalin su absorpsiyonu sonucu cam partiküllerinden florür iyonu salınmaya başlar. Estetik açıdan kompozitlere en benzeyen cam iyonomer türevidir. Uygulanması kolaydır ve minimum işlem adımı gerektirir. Ancak mekanik dayanımı kompozitlere göre daha düşüktür; bu nedenle çiğneme kuvvetlerinin yüksek olduğu bölgelerde kullanımı sınırlıdır (13).

Kompomerlerin florür salınımı GCİS ve RMCİS'e göre daha düşüktür; bunun nedeni florür iyonlarının partikül yapısına sıkıca bağlanmış olmasıdır. Daha çok sınıf V restorasyonlar, kök yüzeyi lezyonları ve süt dişleri için önerilir (13,14).

2.1.3 Nano Partikül İçeren RMCİS (Nano-İyonmerler)

Nanoteknolojinin gelişmesiyle, cam iyonomer simanların yapısına nano boyutlu partiküller ilave edilerek hem mekanik dayanım hem de iyon salınım profilleri iyileştirilmiştir. Nano partiküllerin yüksek yüzey alanı, materyalin florür salınım kapasitesini artırırken, daha yoğun bir yapı oluşturarak dayanımı güçlendirir. 2007'de klinik kullanıma sunulan Ketac™ N100, bu teknolojinin tipik örneğidir. Nano boyutlu cam ve zirkonyum oksit partikülleri, simanın estetik görünümünü artırır, aşınma direncini yükseltir ve daha iyi cıllanabilirlik sağlar (15).

2.1.4 Yüksek Viskoziteli Cam İyonomer Simanlar (YVCİS)

YVCİS'ler, klasik CİS'lere göre daha yüksek toz–likit oranına sahiptir (6:1 veya 7:1). Bu artış, simanın yoğunluğunu yükseltir ve partikül konsantrasyonunu artırarak mekanik özelliklerin güçlenmesini sağlar. GCİS ile benzer asit–baz reaksiyonuna sahip olmalarına rağmen çözünürlükleri daha düşüktür; aşınma direnci, yüzey sertliği ve kırılma dayanımları belirgin şekilde iyileşmiştir (16).

Klinik kullanımının yaygınlaşmasında Equia sistemi önemli bir rol oynamıştır. Yüzeye uygulanan Equia Coat, erken nem etkisini azaltır ve yüzey sertliğini artırır. Yapılan uzun dönem klinik çalışmalar, YVCİS'lerin posterior bölgede bile kompozitlerle karşılaştırılabilir performans gösterebildiğini bildirmiştir (17,18).

2.1.5 Cam İyonomer Sermet Simanlar

GCİS'lerin mekanik dayanımını artırmak amacıyla, materyale gümüş, altın veya amalgam gibi metal partikülleri eklenerek sermet simanlar geliştirilmiştir. Toz fazı CİS gibidir; farkı metal katkısıdır. Gümüş, materyalin radyoopaklığını ve aşınma direncini artırır. Antibakteriyel özellik gösterdiğine dair bulgular da vardır (15,19).

Ancak metalin florür iyonlarını bağlama eğilimi nedeniyle, serbest florür salınımı GCİS'e göre daha düşüktür. Estetik avantaj sunmadıkları için posterior bölge ve tünel kavimleri gibi sınırlı endikasyonlarda tercih edilir (19).

2.1.6 Giomerler (PRG Teknolojisi)

Giomerler, PRG (Pre-reacted glass) doldurucular ile geliştirilmiş, florür serbestleştirilebilen ve estetik açıdan güçlü rezin içerikli restoratif materyallerdir. PRG fazı sayesinde florür salınımı—GCİS ve RMCİS'ten düşük olsa da kompomerlerden daha yüksektir. Materyalden Sr^{2+} ve F^- iyonlarının salınması, dentin ve mine yüzeyinde stronsiapatit ve fluoroapatit oluşumunu destekleyerek asit ataklarına karşı direnç sağlar. Giomerler yüksek cilalanabilirlik, biyouyumluluk ve uzun dönem estetik stabilite sunar (20).

2.1.7 Cam Karbomerler

Cam karbomerler; geliştirilmiş mekanik dayanım, artmış biyoaktivite ve estetik görünüm sunan yeni nesil cam iyonomer türüdür. Yapılarında hidroksiapatit, polidimetilsiloksan türevi silikon yağları ve modifiye cam partikülleri bulunur. Bu içerikler, materyalin diş dokusuna benzer özellik göstermesini sağlar. Florür salınımı ve reşarj kapasitesi yüksektir. Fissür örtücüler, sınıf V restorasyonlar, süt ve daimi diş restorasyonlarında kullanılmaktadır (21).

2.1.8 Zirconomer

Zirkonya destekli cam iyonomer siman olan Zirconomer, 2015 yılında geliştirilmiştir. Üretici firma tarafından “beyaz amalgam” olarak adlandırılan bu materyal, zirkonyanın mekanik gücünü CİS’in florür salınımıyla birleştirmeyi amaçlar. Zirkonya partikülleri, materyalineğin kırılma direncini belirgin şekilde artırır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, Zirconomer’in hem amalgamdan hem CİS’ten daha yüksek kırılma dayanımı gösterdiği bildirilmiştir (20,21).

2.1.9 Amalgomer

Seramikle güçlendirilmiş cam iyonomerler olan amalgomerler, aşınma direnci ve basma dayanımı yüksek materyallerdir. Amalgomer CR, florür salınımı açısından test edildiğinde, ilk gün en yüksek salınımı gösteren materyallerden biri olmuştur (21).

2.1.10 Hainomerler (Hidroksiapatit Modifiye CİS)

Hidroksiapatit ile güçlendirilmiş cam iyonomerler, materyalin basma, çekme ve kayma dayanımlarını artırarak mekanik performansı önemli ölçüde iyileştirir. Biyoaktif yapıları sayesinde kemiğe benzer davranış gösterir ve doku ile kimyasal bağ oluşturabilir (21).

2.1.11 Biyoaktif Cam İyonomerler (BAG)

Biyoaktif cam eklenen CİS’ler, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının salınımıyla yüzeyde apatit oluşumunu destekler. Bu materyaller antimikrobiyal etki gösterebilir, dentin hassasiyetini azaltabilir ve remineralizasyon kapasitesini artırır. Florür şarj kapasitesi de yüksektir (22).

2.1.12 CPP–ACP Katkılı CİS

CPP–ACP ilavesi, demineralizasyonun inhibisyonunu ve remineralizasyonun hızlanmasını sağlar. Bu materyaller, florür salınımını artırırken fiziksel özellikleri olumsuz etkilemez (20).

2.1.13 Nano Biyoseramik CİS

Nanofloroapatit veya TiO_2 nanopartikülleri eklenen CİS’ler, daha yüksek mekanik dayanım ve antibakteriyel etki sağlayabilir. Nanoapatit içeriği, siman ile diş dokusu arasında daha güçlü bağlanma oluşturur (20).

2.1.14 Klorheksidin İçeren CİS

CHX eklenen CİS’ler antibakteriyel etkinliği artırır; ancak yüksek konsantrasyonlarda sertleşme süresini uzatabilir ve mekanik özellikleri olumsuz etkileyebilir (20).

2.1.15 Kalsiyum Alüminat Esaslı CİS (Ceramir)

Ceramir, CİS ve kalsiyum alüminat birleşiminden oluşan biyoyumlu bir materyaldir. Zamanla yüzeyinde apatit oluşumu gerçekleşir ve materyalin diş dokusuyla kimyasal bağ geliştirmesine katkı sağlar (20).

2.1.16 Fiber ile Güçlendirilmiş CİS

Alümina, SiO₂ veya TiO₂ fiberlerinin eklenmesiyle geliştirilmiş bu siman türleri; polimerizasyon büzülmesini azaltır, eğilme dayanımını artırır ve daha stabil bir siman matrisi oluşturur (20).

3. Cam İyonomer Simanların Yapısı ve Sertleşme Mekanizması

3.1. Polialkenoik Asit Kimyası

CİS'lerin sıvı bileşeni, poliakrilik asit veya akrilik–maleik asit kopolimerlerinden oluşur. Bu polimerlerin karboksil grupları (–COOH), cam partiküllerinden açığa çıkan metal iyonları (özellikle Ca²⁺ ve Al³⁺) ile iyonik bağlar oluşturarak simanın sertleşmesinde önemli rol oynar. Molekül ağırlığı artıkça polialkenoat zincirleri daha uzun hâle gelir; bu durum, simanın matürasyon sonrası mekanik dayanımını artırırken başlangıç viskozitesini de yükseltir. Ticari ürünlerde genellikle 10.000–50.000 g/mol civarında molekül ağırlıklı polimerler kullanılır (1).

Polialkenoik asitlerin pH'ı oldukça düşüktür; başlangıçtaki bu düşük pH, hem camın çözünmesini kolaylaştırır hem de kollajen lifleri kısmen demineralize ederek simanın dentine bağlanmasını mümkün kılar. Ancak polialkenoik asitlerin aşırı agresif olması pulpa için risk oluşturabileceğinden, modern CİS'lerde asit konsantrasyonu dengelenmiş hâlde sunulur (3).

3.2. Cam Partiküllerinin Yapısı

Toz fazını oluşturan floroaluminosilikat camlar, SiO₂ bazlı bir ağ yapısı içerir. Bu ağ yapısına Al₂O₃ katılması, camın çözünürlüğünü kontrol eden çapraz bağ yoğunluğunu düzenler. CaF₂ ilavesi ise florürün hem cam matrisi içinde stabil olmasını hem de reaksiyon sırasında kontrollü salınmasını sağlar. Bazı modern CİS'lerde stronsiyum oksit veya stronsiyum florür gibi bileşenler radyopaklığı artırmak ve florür salınımını iyileştirmek amacıyla cam kompozisyonuna eklenmiştir (3).

Cam partiküllerinin üretiminde kullanılan ısıtma-sudurma süreçleri, partikülün kristalin yapısını ve yüzey reaktifliğini belirler. Camın asitle temasında çözünme hızı, simanın başlangıç sertleşme kinetiğini büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle farklı üretici firmalar arasında sertleşme sürelerinin değişmesi, partikül morfolojisi ve bileşim farklılıkları ile ilişkilidir (1,2).

3.3. Asit–Baz Sertleşme Reaksiyonu

Sertleşme, cam partikülleri ile polialkenoik asit arasındaki iyon değişimiyle başlar. İlk aşamada hâlâ zayıf bir jelleşme vardır; çinko oksit–öjenol simanlarından farklı olarak reaksiyon sulu ortamda ilerler ve su bu süreç için olmazsa olmazdır. İlk saatlerde Ca^{2+} çapraz bağları oluşur; ilerleyen günlerde ise Al^{3+} iyonları daha güçlü bir matrise yol açan geç çapraz bağlanmadan sorumludur (3).

Sertleşme reaksiyonu üç fazdan oluşur:

- Başlangıç fazı: Cam yüzeyinin asitle çözünmesi, Ca^{2+} salınımı, jel matrisi oluşumu
- Orta faz: Al^{3+} iyonlarının matrisi güçlendirecek şekilde polialkenoat zincirlerine bağlanması
- Matürasyon: Haftalar boyunca su dengesi sağlanır, fazlar stabilize olur, mekanik dayanım artar.

Bu süreçte suyun rolü kritiktir. Aşırı su alımı matrisi zayıflatırken aşırı kuruma çatlaklara ve yüzey hasarına yol açabilir (2).

4. Cam İyonomer Simanların Biyoaktif Özellikleri

4.1. Florür Salınım Mekanizması

Cam iyonomer simanların en karakteristik ve klinik açıdan en değerli özelliklerinden biri florür salabilme kapasitesidir. Florür salınımı, simanın yapısındaki floroaluminosilikat camın asit–baz reaksiyonu sırasında çözünmesi ve matris içindeki iyonların çevre ortamına difüzyonu ile gerçekleşir. Sertleşmenin başlangıcından itibaren florür, cam partiküllerinin yüzeyinden hızla açığa çıkar ve materyalin yüzeyindeki iyon zenginleşmiş faza geçer. Bu süreçte florür iyonları polialkenoat matrisi boyunca difüze olur ve simanın çevresindeki tükürük veya dentin yüzeyine yönelir (24).

Florür salınımının karakteristik eğrisi, genellikle “burst effect” adı verilen erken dönem yoğun salınım ile başlar. İlk 24–48 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşan bu salınım, simanın klinik olarak uygulandığı akut dönemde antibakteriyel etki sağlayarak sekonder çürük riskini azaltır. Ardından salınım yavaşlayarak haftalar ve aylar süren daha düşük fakat sürekli bir iyon dağılımı gerçekleşir. Bu uzun dönem salınım, CİS’lerin koruyucu etkisini süreklilik kazandırır ve materyalin restorasyon altındaki dentine entegre olmasına katkıda bulunur (24,25).

Florür salınımının hızı; cam kompozisyonu, partikül boyutu, polialkenoik asit türü, toz/sıvı oranı ve sertleşme koşullarına bağlıdır. Yüksek viskoziteli ve nano-modifiye CİS’lerde, partikül yüzey alanındaki artış nedeniyle salınım daha belirgin olabilir. Rezin modifiye CİS’lerde ise polimer matrisi florür difüzyonunu

sınırladığından salınım genellikle biraz daha düşüktür; ancak bu durum yine de klinik koruma sağlamaya yetecek düzeydedir (25).

Florürün mine ve dentinle etkileşimi restoratif materyaller içinde benzersizdir. Florür, mine yüzeyindeki hidroksiapatiti fluorapatite dönüştürerek yapısal stabiliteyi artırır ve asit çözünürlüğünü azaltır (27). Aynı zamanda bakteriyel glikoliz yollarını inhibe ederek *S. mutans* gibi mikroorganizmaların metabolizmasını baskılar. Bu mekanizmalar, CİS restorasyonlarının sekonder çürük riskini belirgin biçimde azalttığını gösteren klinik çalışmaları doğrulamaktadır (28).

GCİS'ler florür salınımında hâlâ “altın standart” olarak kabul edilir. Floroaluminosilikat cam partiküllerinin asit-baz reaksiyonu sırasında çözünmesiyle yüksek miktarda florür açığa çıkar. İlk 24-48 saatte belirgin “burst effect” görülür; ardından haftalar boyunca daha düşük fakat sürekli bir salınım gerçekleşir. GCİS, florür salınım materyaller arasında en uzun süre koruyucu etki sağlayan yapıdır (3).

RMCİS'ler, rezin matrisinin varlığı nedeniyle GCİS kadar yüksek florür salmaz; ancak salınım miktarı klinik koruyuculuk için yeterlidir. Resin fazı iyon difüzyonunu bir ölçüde sınırlar; buna rağmen materyal yapısındaki cam fazı aktif florür kaynağı olarak görev yapmaya devam eder. Burst etkisi GCİS'lere göre daha düşüktür. Kompomerlerin florür salınımı GCİS ve RMCİS'e göre belirgin şekilde daha düşüktür. Florür, cam partikülleri su ile temas ettiğinde ve materyal su emdikten sonra ortaya çıkar. Su absorpsiyonu gecikmeli olduğu için florür salınımı yavaş ve düşük seviyeli. Nano-partiküllerin yüksek yüzey alanı, florür salınımını geleneksel RMCİS'lere kıyasla bir miktar artırır. Nano-iyonomerler, RMCİS düzeyine yakın ancak GCİS kadar yüksek olmayan bir florür profili sergiler. Nano yapının difüzyona katkısı, iyon geçişini kolaylaştırır. GCİS'e kıyasla partikül yoğunluğu yüksek olduğundan florür salınım eğrisi GCİS'e benzerdir; ancak burst etkisi bir miktar düşüktür. YVCİS'ler uzun dönem florür salınımını sürdürebilen materyallerdir. Giomerlerde florür salınımı PRG (Pre-reacted glass) dolgu partikülleri sayesinde gerçekleşir (52). GCİS'lerden düşük, kompomerlerden yüksektir. Uzun süre düşük ama sürekli bir florür salınım profili sergilerler. Cam karbomerlerde hidroksiapatit ve modifiye cam fazları florür salınımını destekleyen yapılar oluşturur. Florür salınımı GCİS seviyesine yakın olabilir; yüzeyde apatit oluşumu ile remineralizasyon etkisi güçlenir. Zirkonya katkılığı ön planda olduğundan florür salınımı GCİS kadar yüksek değildir; fakat cam fazın korunması sayesinde RMCİS düzeyine yakın bir salınım görülür. Seramik katkılı CİS olan amalgomerlerde florür salınımı yüksektir ve uzun dönem stabil kalır. Özellikle pedodontik kullanımda avantaj sağlar (29).

4.2. Florür Reşarj Özelliği

Cam iyonomer simanların florür salabilmenin yanı sıra çevreden yeniden florür alma özelliği, onları diğer restoratif materyallerden ayrılan ikinci önemli

biyoaktif karakterdir. Bu özellik, materyalin gözenekli ve hidrofilik matrisi sayesinde mümkündür. Polialkenoat matrisi, tükürük veya florür içeren topikal ajanlarla temas ettiğinde florür iyonlarını tutabilir ve daha sonra kontrollü biçimde çevre ortama geri salabilir (27).

Reşarj mekanizması genellikle iki aşamalı ilerler: İlk olarak yüzeydeki Ca-F matrisi florür iyonlarını absorbe eder, ardından iyonlar matrise dağılır ve zaman içinde yeniden difüzyona uğrar. Bu süreç, özellikle florürlü gargara, jel veya vernik uygulamalarından sonra belirgin hâle gelir. CİS restorasyonları bu uygulamalardan sonra florür depolayan bir rezervuar gibi davranarak diş yüzeyinde uzun süre koruyucu bir etki oluşturur. Reşarj özelliği özellikle yüksek çürük riskli hastalar, kök yüzeyi çürükleri ve servikal lezyonları olan bireylerde klinik anlamda önem taşır (30). Düzenli florür uygulamalarıyla kombine edildiğinde CİS restorasyonlarının sekonder çürük insidansını düşürdüğü birçok çalışma tarafından vurgulanmıştır (29).

Florür reşarj yeteneği geleneksel CİS'lerde oldukça belirgindir; RMCİS ve kompomerlerde ise rezin fazının artışı bu yeteneği bir miktar sınırlar. Nano-iyonomerler ve giomerlerde reşarj davranışı mevcut olmakla birlikte CİS seviyesinde değildir. Bununla birlikte bu materyallerin yapısındaki PRG (Pre-Reacted Glass Filler) dolgu veya nano-seramik faz, florür döngüsünü tamamen kaybetmelerini engeller. Cam karbomerler ve YVCİS özellikle reşarj açısından klinik koruyucu avantaj sağlar ayrıca reşarj kabiliyeti GCİS'e en yakın gruptur (29,31).

4.3. Biyoyumluluk

Cam iyonomer simanların biyoyumluluğu, dental materyaller içindeki en güçlü yönlerinden biri olarak kabul edilir. Geleneksel CİS'ler, monomer içermeyen yapıları nedeniyle polimerizasyon büzülmesi oluşturmaz ve pulpa dokusuna zarar verecek reaktif monomer salınımı yapmaz. Bu nedenle özellikle derin dentin kavite tabanlarında ve pediatrik restorasyonlarda güvenli materyaller olarak değerlendirilirler (32).

CİS'lerin biyoyumluluğu su bazlı yapıları ve düşük ısı üretimi ile desteklenir. Sertleşme sırasında ekzotermik bir reaksiyon gerçekleşmez; böylece pulpa harareti artışı minimal düzeyde kalır. Ayrıca CİS'lerin pH'ı, asit-baz reaksiyonunun ilerlemesiyle 24 saat içinde fizyolojik değerlere yaklaşır ve bu da pulpal irritasyon riskini azaltır (33).

Biyoaktivite açısından florür salınımı, antimikrobiyal etki ve doku remineralizasyonu biyoyumluluğun önemli unsurlarıdır. Biyoaktif cam katkılı CİS'lerde Ca^{2+} , PO_4^{3-} ve Si iyonlarının salınımı doku onarımını olumlu etkiler ve mineralizasyonu destekler. Hidroksiapatit katkılı CİS'ler, doğal diş dokusu ile biyomimetik bir uyum sağlayarak yüzeyde apatitik tabaka oluşturabilir (32).

CİS matrisinin dentin tübüllerini kısmen kapatan bir jel tabakası oluşturmaması, postoperatif hassasiyeti azaltır ve pulpal travmayı en aza indirir. RMCİS ve kompomerlerde ise rezin içeriği nedeniyle biyouyumluluk biraz daha düşük olabilir; ancak çoğu güncel ürün klinik olarak güvenli kabul edilmektedir (33).

4.4. Sitotoksosite ve Hücresel Etkiler

Geleneksel cam iyonomer simanlar, monomer içermemeleri nedeniyle sitotoksosite açısından oldukça güvenli materyaller olarak değerlendirilir. Polialkenoik asit başlangıçta düşük pH nedeniyle geçici hücresel stres oluşturabilir, ancak sertleşme ilerledikçe bu etki hızla azalır. Bu nedenle GCİS'lerin sitotoksik davranışı çoğu zaman minimaldir ve pulpal irritasyon riski düşüktür (33,34).

RMCİS ve kompomerlerin sitotoksosite profili ise bileşimlerindeki rezin monomerlerle ilişkilidir. HEMA ve TEGDMA gibi hidrofilik monomerlerin hücre kültürü çalışmalarında mitokondriyal enzim aktivitesini azalttığı, DNA hasarına yol açtığı ve hücre proliferasyonunu baskıladığı görülmüştür. Bu etkinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir. Özellikle ışıkla polimerizasyonun yetersiz olduğu derin restorasyonlarda monomer salınımı artabilir ve bu durum hücre canlılığı üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir (35).

L929 fibroblastları, insan dentin pulpa hücreleri (hDPC), odontoblast benzeri hücreler ve periodontal ligament fibroblastları üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, GCİS'lerin sitotoksosite düzeyinin düşük olduğunu, buna karşın RMCİS ve kompomerlerin erken dönemde orta düzeyde sitotoksosite gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu materyallerdeki sitotoksik etkinin zaman içinde azaldığı ve matürasyonla birlikte daha stabil bir hale geldiği rapor edilmiştir (36).

Sitotoksosite davranışı yalnızca monomer salınımıyla sınırlı değildir; materyalin pH değişimi, iyon salınımı ve yüzey sertliği gibi faktörler de hücresel yanıtı etkiler. Örneğin yüksek florür salınımının bazı hücre hatlarında proliferasyon hızını azalttığı bildirilmiştir; ancak bu etki klinik düzeyde önemli bir doku toksisitesine yol açmamaktadır (35).

Güncel çalışmalar, modifiye CİS yapılarında kullanılan partikül tiplerinin hücre yanıtı üzerinde belirgin rol oynadığını göstermektedir. Nano boyutlu partiküller, yüzey alanı yüksek olduğundan hücresel etkileşimi çeşitlendirebilir; ancak toksisite açısından güvenli aralıkta oldukları kanıtlanmıştır. Hidroksiapatit ve biyoaktif cam katkılarının sitotoksisiteyi azaltıcı yönde etkiler oluşturduğu da literatürde yer almaktadır (22).

5. Klinik Yorum ve Önemi

Florür salınımı ve reşarj özelliği, cam iyonomer restorasyonlarının sekonder çürüğe karşı koruyucu etkisini artırır. Bu durum çocuk hastalarda, yüksek çürük riski taşıyan hastalar, kök yüzeyi çürükleri, servikal abrazyon ve erozyon lezyonları gibi klinik senaryolarda belirgin avantaj sağlar. Florür reşarjının devam edebilmesi, restorasyonun uzun dönem stabilitesine de katkıda bulunur.

Biyouyumluluk, CİS'lerin derin dentin kavite tabanlarında ve pediatrik restorasyonlarda güvenle kullanılmasını mümkün kılar. Sitotoksisite düzeyi düşük olan GCİS'ler pulpaya en yakın alanlarda tercih edilirken; RMCİS ve kompozitler, daha yüksek mekanik güç gerektiren ancak kavitenin pulpa mesafesinin daha güvenli olduğu restorasyonlarda kullanılabilir. Biyoaktif katkılar ise dokularla etkileşimi iyileştirerek remineralizasyon desteği sunar. Bu bağlamda CİS'lerin florür dinamiği, biyouyumluluk potansiyeli ve düşük sitotoksisite profili, onları modern restoratif diş hekimliğinin hâlâ vazgeçilmez materyallerinden biri hâline getirmiştir.

KAYNAKÇA

1. Sidhu, S. K. (2011). Glass-ionomer cement restorative materials: A sticky subject? *Dental Materials*, 30(3), 170–178.
2. Nicholson, J. W., & Czarnecka, B. (2008). The biocompatibility of resin-modified glass-ionomer cements for dentistry. *Dental Materials*, 24(12), 1702–1708.
3. Moshaverinia, A., Ansari, S., Moshaverinia, M., Roohpour, N., Darr, J. A., & Rehman, I. U. (2010). Effects of resin-modified and conventional glass-ionomer cements on human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*, 36(6), 922–926.
4. Crisp, S., Kent, B. E., Lewis, B. G., Ferner, A. J., & Wilson, A. D. (1980). Glass ionomer cement formulations II: The synthesis of novel polycarboxylic acids. *Journal of Dental Research*, 59, 1055–1063.
5. Fareed, M. A., & Stamboulis, A. (2014). Nanoclay addition to conventional glass-ionomer cements: Influence on properties. *European Dental Journal*, 8, 456–463.
6. Nicholson, J. W. (1998). Chemistry of glass-ionomer cements: A review. *Biomaterials*, 6, 485–494.
7. Benderli, Y. (1994). Cam iyonomer simanların fiziksel mekanik biyokimyasal özellikleri ve uygulamaları yönünden değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28, 313–318.
8. Shahid, S., Hassan, U., Billington, R. W., Hill, R. G., & Anderson, P. (2014). Glass ionomer cements: Effect of strontium substitution on esthetics, radiopacity and fluoride release. *Dental Materials*, 30, 308–313.
9. Crisp, S., Lewis, B. G., & Wilson, A. D. (1979). Characterization of glass-ionomer cements: Effect of tartaric acid in the liquid component. *Journal of Dentistry*, 7, 304–305.
10. Potts, P. J. (1987). Blackie and Son, *Handbook of silicate rock analysis*.
11. Nicholson, J. W., Brookman, P. J., Lacy, O. M., & Wilson, A. D. (1988). The influence of tartaric acid on the setting of glass-ionomer dental cements. *Journal of Dental Research*, 67, 1451–1454.
12. European Union. (2022). *Commission Regulation*, <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?uri=CELEX:32022R2195>
13. Sidhu, S. (2011). Glass-ionomer cement restorative materials: A sticky subject. *Australian Dental Journal*, 56(1), 23–30.
14. Köroğlu, A., Ekren, O., & Kurtoğlu, C. (2012). Geleneksel ve adeziv dental simanlar hakkında bir derleme çalışması. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(2), 205–216.

15. Elmacı, İ., & Tunçdemir, M. T. (2020). Restoratif diş hekimliğinde cam iyonomer simanlar ve yeni gelişmeler. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2, 69–75.
16. Kütük, Z. B., Gürkan, S., Çakır, F. Y., Ergin, E., & Öztaş, S. S. (2013). Güncel bir cam iyonomer restoratif sistemin 36 aylık klinik performansının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 17(3), 244–255.
17. Turkun, L. S., & Kanik, O. (2016). A prospective six-year clinical study evaluating reinforced glass ionomer cements with resin coating on posterior teeth. *Operative Dentistry*, 41(6), 587–598.
18. Gürkan, S., Kütük, Z. B., Ergin, E., Öztaş, S. S., & Çakır, F. Y. (2017). Clinical performance of a glass ionomer restorative system: A 6-year evaluation. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2335–2343.
19. Sidhu, S., & Watson, T. (1995). Resin-modified glass-ionomer materials. Part 1: Properties. *Dental Update*, 22(10), 429–432.
20. Nicholson, J. W. (2007). Polyacid-modified composite resins (“compomers”) and their use in clinical dentistry. *Dental Materials*, 23(5), 615–622.
21. Cattani-Lorente, M., Dupuis, V., Moya, F., Payan, J., & Meyer, J.-M. (1999). Comparative study of the physical properties of a polyacid-modified composite resin and a resin-modified glass ionomer cement. *Dental Materials*, 15(1), 21–32.
22. Hewlett, E. R., & Mount, G. J. (2003). Glass ionomers in contemporary restorative dentistry: A clinical update. *Journal of the California Dental Association*, 31(6), 483–492.
23. Dionysopoulos, P., Kotsanos, N., & Pataridou, A. (2003). Fluoride release and uptake by four new fluoride releasing restorative materials. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30(9), 866–872.
24. Attar, N., & Turgut, M. D. (2003). Fluoride release and uptake capacities of fluoride-releasing restorative materials. *Operative Dentistry*, 28(4), 395–402.
25. Mitra, S. B., Wu, D., & Holmes, B. N. (2003). An application of nanotechnology in advanced dental materials. *Journal of the American Dental Association*, 134(10), 1382–1390.
26. Melo, M. A., Guedes, S. F., Xu, H. H., & Rodrigues, L. K. (2013). Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends in Biotechnology*, 31(8), 459–467.
27. Yli-Urpo, H., Vallittu, P. K., Närhi, T. O., Forsback, A.-P., & Väkiparta, M. (2004). Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass

- ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of Biomaterials Applications*, 19(1), 5–20.
28. Yap, A., Cheang, P., & Chay, P. (2002). Mechanical properties of two restorative reinforced glass-ionomer cements. *Journal of Oral Rehabilitation*, 29(7), 682–688.
 29. Bansal, R., & Bansal, T. (2015). A comparative evaluation of the amount of fluoride release and re-release after recharging from aesthetic restorative materials: An in vitro study. *Clinical and Diagnostic Research*, 9, 11.
 30. Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. (2008). A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new pre-reacted glass ionomer (PRG) fillers. *Dental Materials Journal*, 27(3), 315–329.
 31. Zafar, M. S. (2013). Effects of surface pre-reacted glass particles on fluoride release of dental restorative materials. *World Applied Sciences Journal*, 28(4), 457–462.
 32. Pameijer, C. H. (2012). Crown retention with three resin-modified glass ionomer luting cements. *Journal of the American Dental Association*, 143, 1218–1222.
 33. Moharamzadeh, K., Brook, I. M., & Van Noort, R. (2009). Biocompatibility of resin-based dental materials. *Materials*, 2(2), 514–548.
 34. Tuncer, S., & Demirci, M. (2011). Dental materyallerde biyoyumluluk değerlendirmeleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011(2), 141–149.
 35. Sakaguchi, R. L., & Powers, J. M. (2012). *Craig's restorative dental materials*. Elsevier Health Sciences.
 36. Schmalz, G., & Arenholt-Bindslev, D. (2009). *Biocompatibility of dental materials* (Vol. 1). Berlin.

BÖLÜM 8

Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Periferik Arter Hastalığına Yaklaşım

Ayşen Mert¹ & Gamze Dur² & Sümeyye Bostan³

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D, ORCID No: 0000-0002-0933-706X

² Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D, ORCID No: 0000-0003-0073-4429

³ Arş. Görv. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D, ORCID No: 0009-0004-7944-7928

1. Giriş ve Epidemiyoloji

Periferik arter hastalığı (PAH), zamanla ilerleyen aterosklerotik bir süreç sonucunda ortaya çıkan ve hastaneye yatış gereksiniminde, ekstremit amputasyonu riskinde, mortalitede ve bakım maliyetlerinde artışa, ayrıca yaşam kalitesinde belirgin düşüşe neden olabilen bir damar hastalığıdır. PAH, atardamarların iç yüzeyinde aterosklerotik plakların birikmesiyle kol, bacak ve iç organlara kan akışını sağlayan damarların kısmen ya da tamamen tıkanması sonucu gelişen kronik bir rahatsızlıktır. Bununla birlikte, yalnızca ateroskleroz kaynaklı damar darlıklarını değil, ekstremitelere ve iç organlara giden arterlerde görülen tromboanjitis obliterans, fibromusküler displazi, Takayasu arteriti, psödoksantoma elastikum, periferik emboliler ve primer damar tümörleri gibi farklı kökenli damar hastalıklarını da kapsayan geniş bir klinik yelpazeyi içermektedir. PAH ayrıca özellikle alt ekstremitelerde görülen, damarların aterosklerotik oklüzyonuyla seyreden küresel düzeyde önemli bir kardiyovasküler hastalıktır (Kalbaugh et al., 2018; Gerhard-Herman et al., 2017).

Birinci basamak sağlık kuruluşları; risk faktörlerinin erken dönemde tanınması, semptomların sistematik olarak sorgulanması ve Ankle Brachial Indeks/Ayak Bileği–Kol İndeksi (ABI) gibi basit, noninvaziv tanı yöntemlerinin uygulanabilmesi PAH’ın erken tanısında kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca yaşam tarzı değişikliklerinin teşviki, eşlik eden kardiyovasküler risklerin yönetimi ve uygun hastaların zamanında üst basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesi, birinci basamak yaklaşımının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu yönüyle birinci basamak, PAH’a bağlı komplikasyonların önlenmesinde ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesinde kilit bir rol üstlenmektedir (Hirsch et al., 2001).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde PAH prevalansı, artan yaşlanma oranı ile beraber sigara kullanımı, diyabet (DM), hipertansiyon (HT) ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin yaygınlaşması nedeniyle giderek artmaktadır. Güncel tahminler, dünya genelinde yaklaşık 230 milyon kişinin PAH’dan etkilendiğini göstermektedir. Hastalığın klinik yelpazesi oldukça geniştir; asemptomatik olgulardan aralıklı kladikasyoya, akut uzuv iskemisi ve uzuvu tehdit eden kronik iskemiye kadar değişebilmektedir. İleri olgularda majör amputasyon gerekebilmektedir. Ayrıca PAH, majör advers kardiyovasküler olaylar açısından da yüksek risk taşımaktadır. Özellikle 40 yaş üzeri bireylerde sık görülmekte olup, dünya çapında yaklaşık 113 milyon kişiyi etkilediği bildirilmektedir. Bu bireylerin yaklaşık %42,6’sı düşük veya orta sosyodemografik gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. Küresel ortalama prevalans %1,52 olup yaşla birlikte belirgin biçimde artmaktadır. Örneğin, 80–84 yaş aralığında PAH prevalansı %14,91’e kadar ulaşmakta; aynı yaş grubunda kadınlarda (%18,03) erkeklere (%10,56) kıyasla daha yüksek oranlarda görülmektedir. PAH’ın küresel yükü yıllar içinde kayda değer biçimde artış göstermiştir. 1990–2019 yılları arasında hastalık prevalansında %72’lik bir

artış yaşanmış, bu durum aynı dönemdeki %45’lik küresel nüfus artışıyla birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın toplumsal etkisinin giderek büyüdüğünü ortaya koymuştur. Yaşa göre standardize edilmiş küresel prevalans ise yaklaşık 100.000 kişiye 1.470 olarak rapor edilmiştir (Kalbaugh et al., 2018; Mazzolai et al., 2024).

2. Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

PAH, çoğunlukla ateroskleroz zemininde gelişen ve damar lümeninde daralma ya da obstrüksiyon ile karakterize bir dolaşım bozukluğudur. Arter çapında zaman içerisinde ilerleyici olarak meydana gelen daralma, kritik seviyelere ulaştığında distal dokulara giden kan akımını belirgin şekilde azaltmaktadır. Damarın tamamen tıkanması halinde ise vücut, kan akışını sürdürebilmek amacıyla kollateral dolaşım mekanizmalarını devreye sokmaktadır. Bununla birlikte, bu yardımcı damar ağları ana arterlerin sağladığı hemodinamik akımı karşılamakta yetersiz kalmakta ve sonuç olarak doku perfüzyonunda bozulma ortaya çıkmaktadır (Gerhard-Herman et al., 2017).

Aterosklerozun damar yatağındaki yerleşimi çoğu zaman belirli anatomik bölgelerde yoğunlaşma göstermektedir. Distal aorta ile ana ve eksternal iliak arterler, yüzeysel femoral arterin uç kesimleri ve tibial arterler, aterosklerotik obstrüksiyonların en sık saptandığı alanlar arasında bulunmaktadır (Gerhard-Herman et al., 2017; Norgren et al., 2007). Alt ekstremité periferik arter hastalığında lezyonlar sıklıkla aortoiliak ve femoropopliteal segmentlerde görülmekle birlikte, diyabetes mellitus varlığında daha çok distal damarların tutulduğu rapor edilmiştir (Norgren et al., 2007; Criqui et al., 2015).

PAH gelişimi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenmekte; klasik kardiyovasküler risk etmenlerinin yanı sıra bireye özgü ve çevresel unsurlar da bu süreçte rol oynamaktadır. PAH için tanımlanan başlıca risk faktörleri arasında hiperlipidemi, DM, HT, kronik böbrek hastalığı, obezite, ileri yaş ve sigara kullanımı bulunmaktadır. Özellikle DM ve tütün kullanımı, her biri, hastalık gelişme riskini yaklaşık iki ile dört kat artırmaktadır (Gerhard-Herman et al., 2017; Criqui et al., 2015). Bu risk faktörleri, arteriyel endotel bütünlüğünü bozarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmakta ve damar lümeninde daralmaya yol açmaktadır. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin yüksek olması, PAH da dâhil olmak üzere aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde merkezi bir role sahiptir. Bu nedenle lipid profilinin değerlendirilmesi, bireylerin risk düzeylerinin belirlenmesinde temel bir basamak olarak kabul edilmektedir (Fowkes et al., 2013).

İleri yaş ile PAH görülme oranında belirgin bir artış izlenmektedir. Özellikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerde hastalığın klinik olarak belirti verme olasılığı daha yüksektir. Bunun yanı sıra, bazı yaş gruplarında kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek prevalans oranları bildirilmektedir ve bu durumun kadınlara özgü hormonal değişimlerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Fowkes et al., 2013).

Bazı hastalarda PAH'ın ortaya çıkışı, genetik yatkınlık ve ailesel hiperlipidemi gibi kalıtsal etmenlerle ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, güncel çalışmalar kronik inflamasyonun da PAH patogeneğinde belirgin bir rol oynadığını göstermektedir. Bu doğrultuda yürütülen araştırmalarda, artmış homosistein düzeyleri ile yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen ve interlökin-1 beta gibi proinflamatuvar belirteçlerin damar hasarını artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu; kanakinumab gibi anti-inflamatuvar ajanların ise PAH gelişimine karşı potansiyel koruyucu etki sağlayabileceği rapor edilmiştir (Criqui et al., 2015; Ritker et al., 2017; Campia et al., 2019).

Her iki cinsiyet PAH açısından benzer mutlak risk düzeylerine sahip olmakla birlikte, kadınlarda hastalığın genellikle daha ileri yaşlarda tanı alması ve atipik klinik bulgularla seyretmesi tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra, gebelik süreci ve menopoz sonrası dönemde ortaya çıkan hormonal değişikliklerin kadınlarda vasküler yapıyı etkileyerek PAH gelişimine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Gerhard-Herman et al., 2017).

3. Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım

Periferik arter hastalığında klinik belirtilerin şiddeti, etkilenen damar segmentlerindeki daralmanın derecesine göre farklılık göstermektedir. Hastaların önemli bir kısmı, hastalık varlığına rağmen yaşamları boyunca herhangi bir belirti göstermeyebilmektedir. Ancak PAH'a bağlı olarak gelişen akut klinik durumlarda sıklıkla tromboz, emboli veya majör arterlerde ani oklüzyon gibi patolojik süreçler ön plana çıkmaktadır (TKD, 2012).

Periferik arter hastalığında en sık gözlenen klinik bulgu intermitan kladikasyodur. Bu tablo, özellikle alt ekstremité kaslarında egzersiz sırasında artan metabolik gereksinimlerin karşılanamaması sonucunda ortaya çıkan kramp tarzında ağrı ve rahatsızlık hissi ile tanımlanmaktadır. Temel patofizyolojik mekanizma, aterosklerotik plaklara bağlı damar lümenindeki daralma nedeniyle egzersiz esnasında ilgili kas gruplarına yeterli kan ve oksijen akışının sağlanamamasıdır. Ağrı fiziksel aktiviteyle tetiklenmekte ve çoğunlukla istirahatten sonraki 5–10 dakika içinde spontan olarak azalmaktadır. Klinik pratikte en sık baldır kaslarında hissedilen bu ağrı, lezyonun anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak uyluk veya kalça bölgesine de yayılabilmektedir. Özellikle iliak arter tutulumlarında proksimal kas gruplarının daha belirgin etkilendiği bildirilmektedir. Literatürde, intermitan kladikasyonun PAH tanısı almış hastaların yaklaşık üçte birinde görüldüğü belirtilmektedir (Yoon et al., 2020).

Kronik periferik arter hastalığında sık karşılaşılan intermitan kladikasyonun klinik değerlendirilmesinde en yaygın olarak Fontaine ve Rutherford evreleme sistemlerinden yararlanılmaktadır. Fontaine sınıflaması (Tablo 1), hastalığı asemptomatik dönemden başlayarak nekroz ve gangren ile seyreden ileri evrelere

kadar dört temel aşama halinde tanımlamaktadır. Bu evreleme sistemi, özellikle hastalığın klinik gidişatının izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır (Osborn et al., 2019).

Tablo 1. Fontaine Evreleme Sistemi

Evre	Klinik Tanım
I	Asemptomatik
IIA	Hafif intermittan kladikasyo (yürüme mesafesi > 200 metre)
IIB	Orta-ileri derecede intermittan kladikasyo (yürüme mesafesi < 200 metre)
III	İstirahat ağrısı
IV	Ülserasyon veya gangren

Buna karşılık Rutherford sınıflaması (Tablo 2), hastaların klinik durumunu daha ayrıntılı biçimde ele alarak altı kademedan oluşan bir evreleme sistemi ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım, asemptomatik olgulardan başlayıp egzersizle ilişkili kladikasyo, istirahat ağrısı, sınırlı doku kaybı ve ileri düzey majör doku destrüksiyonuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrumu kapsamaktadır. Fontaine ve Rutherford evreleme sistemlerinin her ikisi de PAH'ın ciddiyetinin değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde klinik uygulamada yol gösterici araçlar olarak kabul edilmektedir (Osborn et al., 2019).

Tablo 2. Rutherford Evreleme Sistemi

Derece	Kategori	Klinik Tanım	Nesnel Ölçüt
0	0	Asemptomatik: Hemodinamik olarak önemli oklüziv hastalık yok	Normal treadmill veya stres testi
0	1	Hafif kladikasyo	Treadmill egzersizleri tamamlayan, AP > 50 mmHg, ancak dinlenmeye göre AP > 20 mmHg azalma
1	2	Orta derece kladikasyo	Kategori I içinde değerlendirilir (1–3 arasında)
1	3	Şiddetli kladikasyo	Treadmill egzersizleri tamamlayamaz, AP > 50 mmHg
2	4	İskemik istirahat ağrısı	Dinlenme AP < 40 mmHg, TP < 30 mmHg
3	5	Minör doku kaybı: İyileşmeyen ülser, diffüz pedal iskemili fokal gangren	Dinlenme AP < 60 mmHg, TP < 40 mmHg
3	6	Majör doku kaybı: Transmetatarsal düzeyin üstüne uzanım	Dinlenme AP < 60 mmHg, TP < 40 mmHg

4. Tanı Yöntemleri

PAH şüphesi taşıyan hastalarda tanı ve tedavi sürecinin temelini ayrıntılı anamnez ve kapsamlı fizik muayene oluşturmaktadır. Bu ilk değerlendirme sırasında, hastanın semptomları sistematik olarak sorgulanmalı ve fiziksel bulgular titizlikle incelenmelidir. Ayrıca, mevcut risk faktörlerinin ve eşlik eden hastalıkların belirlenmesi tanı ve tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle HT, dislipidemi, DM, sigara kullanımı ve bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü detaylı biçimde kaydedilmelidir. Anamnez sırasında, farklı vasküler bölgelerin potansiyel tutulumu ve her bölgeye özgü semptomların sistematik olarak değerlendirilmesi de gereklidir (TKD, 2012).

ABI ölçümü, fizik muayenenin ayrılmaz bir parçası olarak mutlaka gerçekleştirilmelidir. Bu temel değerlendirmeyi takiben, hastanın mevcut eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak laboratuvar testleri ve uygun görüntüleme yöntemleri ile tanı süreci desteklenmelidir (Aronow et al., 2004).

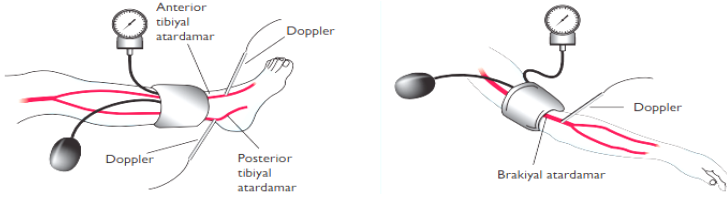
ABI ölçümü, özellikle diyabetik olmayan hastalar için güvenilir ve pratik bir tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Genel yaklaşım, genellikle belirli risk gruplarının taranmasını önerse de son dönemde öne çıkan görüşler, birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran bireylerde yürüme sırasında ortaya çıkan bacak ağrısı veya krampların sorgulanması, periferik nabızların değerlendirilmesi ve ardından ABI ölçümünün yapılması ile daha geniş kapsamlı ve erken evrede bir taramanın mümkün olabileceğini öne sürmektedir (Bozkurt, 2021). Tanı sürecinde ABI ölçümüne ek olarak farklı yöntemler de kullanılabilir (Bozkurt, 2021; TKD, 2012):

- Yürüme Bandı Ölçümleri
- Doppler ultrasonografi (DUS)
- Bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA)
- Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)
- Dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA)
- Arteriyografi
- Perfüzyon Çalışmaları

4.1. Ankle Brachial Index/Ayak Bileği Kol İndeksi (ABI)

ABI, periferik arter hastalığının değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan bir tarama yöntemidir. Anjiyografi ile PAH tanısı konmuş hastalarda yapılan çalışmalarda, ABI ölçümünün yaklaşık %95 duyarlılık ve %99 özgüllük ile yüksek performans sergilediği bildirilmiştir. Bu yüksek tanısal doğruluk, ABI'nin yalnızca tanı koymada değil, aynı zamanda erken tarama ve risk sınıflandırmasında da değerli bir araç olduğunu göstermektedir (Karabay, 2012).

ABI ölçümü (Şekil 1) için yaklaşık 10–12 cm genişliğinde bir sfıgmomanometre manşonu kullanılabilir. Ölçüm sırasında hasta sırtüstü pozisyonda yatırılmalıdır. Öncelikle her iki üst ekstremitede brakiyal arter sistolik kan basıncı, klasik tansiyon aleti ve vasküler el doppleri yardımıyla ölçölüp elde edilen değęerler arasından en yüksek olanı referans olarak alınmalıdır. Alt ekstremitede ölçümlerinde manşon sırasıyla her iki ayak bileğinin hemen üzerine yerleştirilir. Vasküler el doppleri kullanılarak dorsalis pedis arter (DPA) ve posterior tibial arter (PTA) nabızları tespit edilir. Manşon, arter basıncının üzerine kadar şişirilerek nabız sesi kaybolana kadar yükseltilir ve ardından basınç yavaşça azaltılır ve doppler ile nabızın yeniden duyulduğı nokta sistolik kan basıncı olarak kaydedilir. Her ayak için hem DPA hem de PTA'dan ölçüm yapılır ve bu iki değęerden yüksek olan sistolik basınç kullanılır. ABI, her bir alt ekstremitede için ayrı ayrı hesaplanır. Hesaplama, ilgili ayaktan elde edilen en yüksek sistolik basınç değeri, üst ekstremitelerden ölçülen en yüksek brakiyal sistolik basınca bölünür. ABI ölçümleri için standart bir ABI Kit kullanılabilir (Karabay et al., 2012; TKD, 2012).



Şekil 1. Ayak Bileği ve Koldan ABI Kit ile Tansiyon Ölçümü

Diyabet veya kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda, arter duvarlarında ileri düzeyde kalsifikasyon gelişebilir; bu durum damarların sıkıştırılabilirliğini azaltarak olağandışı yüksek ABI değęerlerinin elde edilmesine neden olabilir. Bu gibi durumlarda ölçüm sonuçları, klinik bağlam dikkate alınarak titizlikle yorumlanmalıdır. ABI değęerlerinin yorumlanması genel olarak şu şekilde yapılır (Vural, 2011; Welten et al., 2009):

- 0,91-1,30 arası normal,
- 0,41-0,90 arası hafif ve orta düzey PAH,
- $\leq 0,40$ değęerleri ise ciddi düzeyde PAH
- $\geq 1,31$ mediyal kalsifikasyon (vasküler sertlik veya kalsifikasyon) biçiminde kabul edilmektedir.

5. Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında PAH Yönetimi ve Koruyucu Hekimlik Uygulamaları

Sağlıklı bireylerde ABI genellikle 1,0'ın üzerinde seyretmektedir ve PAH tanısı için eşik değer çoğunlukla 0,90 olarak kabul edilmektedir. Bu ölçümün duyarlılığı yaklaşık %79, özgüllüğü ise %96'dır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanısallık değerlendirme sırasında, ABI'nin 1,10 veya üç ardışık ölçümün ortalamasının 1,00'in üzerinde olması, ≥ 99 oranında negatif öngörücü değer sağlamaktadır. ABI aynı zamanda hastalığın şiddeti ile de ilişkilidir; örneğin, ABI $< 0,50$ olduğunda amputasyon riski belirgin şekilde artmaktadır. Zaman içinde bacak perfüzyonundaki değişiklikleri veya revaskülarizasyon sonrası iyileşmeyi izlerken, ABI'de 0,15'ten daha büyük bir değişim genellikle klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (TKD, 2012).

Efor sırasında bacak ağrısı yaşayan ve diyabet, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 50–65 yaş arası bireylerde, ayrıca yaşa bakılmaksızın 65 yaş ve üzerindeki tüm kişilerde ABI ölçümünün yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu tarafından güçlü düzeyde tavsiye edilmektedir (Tablo 3 ve Tablo 4) (TKD, 2012).

Tablo 3. ABI Ölçümüne İlişkin ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) Kılavuz Önerileri-1

Öneriler	Sınıf	Düzy
PAH taraması ve tanısı için ilk girişimsel olmayan test olarak ABI'nin ölçülmesi gerekmektedir.	I	B
ABI 1,40'tan yüksek-sertleşmiş ayak bileği atardamarlarının varlığında ayak bileği kol indeksi, doppler dalga formlarının analizi veya nabız amplitüt kayıtları gibi alternatif yöntemler kullanılmalıdır.	I	B

Tablo 4. ABI Ölçümüne İlişkin ESC Kılavuz Önerileri-2

Klinik uygulamada kime ABI ölçümü yapılmalıdır?	
✓	PAH açısından klinik şüphesi olan hastalar: ○ Alt ekstremitelerde nabız kaybı ve/veya arteryel üfürüm ○ Tipik aralıklı kladikasyo veya PAH'ı düşündüren belirtiler ○ İyileşmeyen alt ekstremitte yaraları
✓	Şu klinik durumlar nedeniyle PAH riski altında olan hastalar: ○ Aterosklerotik hastalıklar: KAH, herhangi bir PAH ○ Diğer hastalıklar: AAA, KBH, Kalp yetersizliği
✓	Kliniği olmayan asemptomatik ancak PAH riski altında olan bireyler ○ >65 yaş erkek ve kadınlar ○ ESC kılavuzuna göre yüksek kardiyovasküler riskli olarak sınıflandırılan <65 yaş erkek ve kadınlar ○ Ailede PAH öyküsü olan >50 yaş erkek ve kadınlar

PAH yönetiminde koruyucu hekimlik uygulamaları, hastalığın ilerlemesini durdurmak, komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmak için merkezi bir rol oynamaktadır. Bu koruyucu yaklaşımların temelini oluşturan yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. PAH, hastaneye yatış, amputasyon riski ve mortaliteyi artırabilen ilerleyici aterosklerotik bir bozukluk olduğundan, koruyucu hekimlik, risk faktörlerinin agresif kontrolünü ve yaşam tarzı modifikasyonlarını temel almaktadır (Kayhan et al., 2021):

Risk Faktörlerinin Kontrolü ve Yaşam Tarzı Değişikliği: PAH için risk faktörleri (sigara, HT, DM ve hiperlipidemi gibi) diğer aterosklerotik hastalıklarla benzerlik gösterir. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olanlarda olduğu gibi, PAH'ta da kardiyovasküler riski azaltmanın temeli, yaşam tarzında yapılan değişikliklere dayanır.

Sigaranın Bırakılması: Sigara, PAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Sigarayı bırakmak, hastalığın potansiyel sürecini ve mortaliteyi azaltır, ayrıca çeşitli fonksiyonel ve fizyolojik durumları iyileştirir. Pasif içiciliğin bile, hiç içmeyenlere kıyasla riski önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir.

Düzenli Egzersiz ve Fiziksel Aktivite: Egzersiz, PAH semptomlarını azaltan ve yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir yaşam tarzı değişikliğidir. Özellikle intermitan kladikasyoya sahip hastalarda, yapılandırılmış egzersiz programı fonksiyonel durumu ve yürüme yeteneğini iyileştirmek için önerilir. Hastalara haftada en az üç seans, her seansta 30-45 dakika koşu bandı veya parkur yürüyüşü yapmaları tavsiye edilir. Yürüyüş, rahatsızlık verici noktaya kadar yürüme ve dinlenme periyotları halinde dönüşümlü olarak yapılmalıdır.

Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus Kontrolü: DM ve HT, PAH gelişimine neden olan önemli risk faktörleridir. Bu durumların kontrol altına alınması, vasküler komplikasyonları önlemek açısından hayati öneme sahiptir. Kan

basıncının 140/90 mmHg'nın altında tutulması ve hemoglobın A1c düzeylerinin %7'nin altına indirilmesi temel hedeflerdir. Bu hastalıklarda tedaviye uyum, alkol sınırlandırması, sigaranın sonlandırılması, ideal vücut ağırlığına ulaşılması, tuz kısıtlaması, sağlıklı beslenme (düşük tuz, düşük yağ, orta miktarda ilave şeker alımı) ve bireyselleştirilmiş fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerini gerektirir.

Hasta Eğitimi ve Öz Yönetim Desteği: Koruyucu hekimliğin başarısı, hastaların hastalıkları, risk faktörleri ve sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmasına bağlıdır. Hastaların sigara içme ile PAH arasındaki ilişkiyi bilmemesi, tedavilere düşük uyuma yol açabilmektedir. Hastaların öz bakımını üstlenmesi ve tedaviye katılımını sağlamak amacıyla öz yönetim gücü desteklenmeli; hastaların evde bakımlarını etkin bir şekilde uygulaması için öz bakım programları hazırlanmalıdır.

6. Tedavi

PAH tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenir ve bu süreç konservatif yöntemler, farmakolojik tedaviler ile gerekli durumlarda girişimsel cerrahi yaklaşımları kapsar. Tedavi planı, hastanın genel sağlık durumu ve hastalığın evresi göz önünde bulundurularak kişiye özel şekilde oluşturulmalıdır. Bu bireyselleştirilmiş yaklaşımda, hastanın yaşı, mevcut eşlik eden hastalıkları ve PAH'ın şiddeti temel belirleyici faktörlerdir. Ayrıca yukarıda bahsedilen yaşam tarzı değişiklikleri özellikle, sigaranın bırakılması, dengeli beslenme alışkanlıklarının kazanılması, düzenli fiziksel aktivite ve tedaviye uyum, hastalığın kontrol altına alınmasında ve tedavi başarısının artırılmasında kritik öneme sahiptir (Bozkurt, 2021; Shamaki et al., 2022; Ulusal Tedavi Kılavuzu, 2021).

En etkili tıbbi tedavi şu unsurları kapsar (Bozkurt, 2021):

- Tütün ve tütün ürünlerinden uzak durulması
- Beslenme alışkanlığında değişiklikleri ve fiziksel aktiviteye yönelik önerileri
- Hipolipidemik ilaç kullanımı
- LDL kolesterol düzeyinin <70 mg/dL'ye indirilmesi veya başlangıç değeri 70–135 mg/dL arasında olan bireylerde en az %50 oranında düşüş sağlanması
- Seçilecek ajan statinler olmalıdır.
- Yeni nesil hipolipidemik tedavi seçenekleri
- Diyabetik bireylerde kan şekerinin takibi
- Semptomu olan hastalarda antiagregan ajanlar
- Hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının düzenlenmesi

6. 1. Konservatif ve Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı

Konservatif tedavi, hastanın yaşam tarzında değişiklikler ve farmakolojik tedavi ile desteklenir (Shamaki et al., 2022; Canonico et al., 2024):

Statin Tedavisi: PAH'lı hastalarda aterosklerotik süreci durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla statin kullanımı önerilmektedir. Statinler, LDL kolesterol seviyelerini düşürerek aterosklerotik plak oluşumunu engellemeye katkı sağlar. PAH hastaları çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski altında kabul edilir. En son ESC kılavuzları, sonraki kardiyovasküler hastalık ve uzuv olayları riskini azaltmak için <55 mg/dl LDL-K hedefi önermektedir. Statinler ilk basamak lipid düşürücü tedavidir. Kalp Koruma Çalışması gibi çalışmalar, statinlerin (simvastatin) PAH hastalarında non-fatal miyokard infarktüsü (MI), koroner ölüm ve majör vasküler olayları azalttığını göstermiştir. Gözlemsel veriler de statin kullanımını azalan uzuv sonuçları riskiyle ilişkilendirmiştir. PCSK9 İnhibitörleri (PCSK9i) yeni tedavilerdir. Kardiyovasküler olay ve uzuv sonuçlarını azaltmada fayda göstermiştir. FOURIER çalışmasının bir alt analizi, evolocumab'ın PAH hastalarındaki etkinliğini doğrulamıştır. Ezetimib, kolesterolün bağırsak emilimini inhibe ederek çalışır ve statin tedavisinin arka planında kullanılır.

Antiagregan Tedavi: Asetilsalisilik asit veya klopidoğrel gibi antiagregan ilaçlar, trombosit agregasyonunu inhibe ederek damar içi tromboz riskini azaltır ve böylece inme ile miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Çift Yol İnhibisyonu (DPI), trombosit ve trombin inhibisyonunu içerir. VOYAGER-PAD çalışması, düşük doz aspirin (ASA) ile birlikte düşük doz rivaroksabanın (günde iki kez 2,5 mg), alt ekstremité revaskülarizasyonu geçiren hastalarda majör amputasyon, MI, iskemik inme veya kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik bir son noktayı azalttığını göstermiştir; ancak bu strateji, daha yüksek majör kanama oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Diyabet Yönetimi: Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, PAH ilerleyişinin yavaşlatılmasında ve vasküler komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu amaçla HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması hedeflenmelidir. Eşlik eden DM olan PAH hastalarında, özellikle daha ileri PAH hastalığı için agresif glisemik kontrol önerilir. Sodyum-Glukoz Kotransportör-2 İnhibitörleri (SGLT2i), kardiyovasküler riski azaltmak için aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sahip (ASKVH) hastalara reçetelenmesi özellikle önerilir. Dapagliflozin, DECLARE-TIMI çalışmasında PAH hastalarında kalsifikasyonu azaltmasa da PAH varlığına bakılmaksızın kalp yetmezliği (KY) hastaneye yatışı/kardiyovasküler ölüm üzerinde tutarlı faydalar göstermiştir. Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA), kardiyovasküler riski azaltmak için ASKVH hastalarına reçetelenmesi özellikle önerilir. Bu ajanlar glukoz kontrolünün ötesinde kilo verme ve kan

basıncını düşürme gibi pleiotropik etkilere sahiptir. Ancak, alt analizler kalsifikasyon ve uzuv advers olayları açısından karışık sonuçlar göstermiştir.

Hipertansiyonun Kontrolü: Hipertansiyon, PAH hastalarında yaygın bir bulgu ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür. Etkili hipertansiyon yönetimi, damar duvarındaki hasarın azaltılmasında temel rol oynar. Bu nedenle antihipertansif tedavi, PAH'lı hastaların tedavi planının vazgeçilmez bir bileşenidir. İlk basamak tedavi eşlik eden hipertansiyonu olan PAH hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanımı desteklenmektedir. HOPE çalışması, ramiprilin (ACE) PAH hastalarında plak oluşumunu azalttığını göstermiştir. ONTARGET çalışması, kardiyovasküler son noktalar açısından ramipril ve telmisartan (ARB) arasında benzer etkinlik göstermiş, ARB'lerin öksürük gibi daha az yan etkiye sahip olduğunu belirtmiştir.

Tütün Ürünlerinden Kaçınma: Sigara kullanımı, endotelial disfonksiyon ve arteriyel daralma yoluyla PAH'ın ilerlemesini hızlandırır. Sigaranın bırakılması, tedavi sürecinin kritik adımlarından biridir.

Beslenme Düzenlemeleri: Doymuş yağ ve kolesterol düzeyi düşük, sebze ve meyve açısından zengin bir diyetin benimsenmesi vasküler sağlığı destekler ve kardiyovasküler riski azaltır. Bu bağlamda Akdeniz tipi beslenme önerilmektedir.

Egzersiz Rehabilitasyonu: PAH'lı bireylerde yapılandırılmış ve düzenli egzersiz programları uygulanması önerilir. Bu programlar, bacak kas gücünü artırarak yürüyüş sırasında ağrıların azalmasını sağlar ve hastanın fonksiyonel kapasitesi ile yaşam kalitesini yükseltir. Denetimli Egzersiz Tedavisi (SET), fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini iyileştirmede oldukça etkilidir. Genellikle 12 haftalık bir tedaviyi kapsar ve mümkün olduğunda yürüme bandında yürüyüş ilk seçenek olarak kabul edilmelidir. SET'ten elde edilen faydalar, ev/toplum tabanlı egzersizlere devam edilerek sürdürülür.

Yürüme Performansını İyileştirmeye Yönelik Farmakolojik Tedavi: Silostazol (Cilostazol), intermitan kladikasyonu olan hastalarda yürüme fonksiyonunu ve mesafesini iyileştirmek için kılavuzlar tarafından desteklenen ve Food and Drug Administration (FDA) onaylı tek ilaçtır. Bu bir fosfodiesteraz 3 inhibitörüdür. Ancak, yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalarda kontrendikedir

6.2. Girişimsel ve Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Konservatif tedaviye rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan veya ileri evre PAH tanısı konmuş hastalarda, girişimsel ve cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilir. Özellikle kritik ekstremité iskemisi gelişen hastalarda bu yaklaşımlar, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak açısından büyük önem taşır. Bu tedavi yöntemleri şunlardır (Norgren et al., 2007):

Revaskularizasyon Yöntemleri: Tıkalı damar segmentlerinde kan akışını yeniden sağlamak amacıyla uygulanır. Bu kapsamda balon anjiyoplasti ve stent yerleştirme gibi endovasküler girişimler kullanılabileceği gibi, gerek duyulduğunda cerrahi bypass işlemleri de tercih edilebilir. Uygun yöntem, lezyonun anatomik özellikleri ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir.

Cerrahi Girişimler: Damar tıkanıklığının yaygın olduğu veya endovasküler yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda açık cerrahi müdahaleler uygulanabilir. Bu yaklaşımlarda, tıkalı segmentin cerrahi olarak çıkarılması, damarın açılması veya alternatif bir damar yoluyla bypass yapılması söz konusu olabilir.

7. Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Acil Durumlar ve Sevk Kriterleri

PAH şüphesi olan veya aşağıdaki durumları taşıyan kişilerin ileri değerlendirmelerle değerlendirilmesi önerilmektedir (NICE, 2020):

- PAH düşündüren semptomlara sahip olmak.
- Diyabet, iyileşmeyen bacak veya ayak yaraları veya açıklanamayan bacak ağrısı olmak.
- Bacak veya ayak müdahaleleri için değerlendiriliyor olmak.
- Kompresyon çorabı kullanması gerekmesi.
- Kritik Bacak İskemisi (Critical Limb Ischaemia-CLI) varlığı: CLI, PAH'nın ciddi bir belirtisi olup, şiddetli dolaşım yetmezliği, iskemik ağrı, ülserasyon, doku kaybı ve/veya kangren ile karakterizedir. CLI olan tüm kişilerin, tedavi kararları verilmeden önce bir vasküler multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmesi sağlanmalıdır. Bu, CLI'nın ikincil bakıma acil sevk gerektiren bir durum olduğunu gösterir.
- Intermitant Kladikasyo Varlığı: Intermittent kladikasyo/aralıklı topallama semptomları olan kişilerde, risk faktörlerini düzenleme ve denetimli egzersiz programı önerilir.
- Anjiyoplasti veya bypass cerrahisi gibi girişimsel tedavilerin düşünülmesi için genellikle sevk risk faktörlerini düzenleme tavsiyeleri pekiştirildikten sonra veya denetimli egzersiz programının semptomlarda tatmin edici bir iyileşmeye yol açmaması durumunda yapılır. Bu bağlamda, kritik bacak iskemisi semptomlarının varlığı (iskemik ağrı, ülserasyon, doku kaybı veya kangren) ve intermitant kladikasyo semptomlarının konservatif tedavilere rağmen kötüleşmesi veya düzelmemesi (özellikle denetimli egzersiz programından tatmin edici sonuç alınamaması), birincil bakımdan

ikincil bakıma sevk için ana "kırmızı bayrak" niteliğindeki kriterlerdir.

- Hafif semptomlu kişilerin çoğu stabil kalırken, yaklaşık %20'si semptomların kötüleşmesiyle CLI geliştirir ve bu durum acil olarak uzman yaklaşımını gerektirir.

8. Sonuç

PAH birinci basamak sağlık kurumunda (Aile Sağlığı Merkezi) erken tanı ve uygun yönlendirme ile morbidite ve mortalitesi azaltılabilen önemli bir kardiyovasküler hastalıktır. Aile hekimleri ve birinci basamak sağlık çalışanları; risk faktörlerinin tanınması, semptomların sorgulanması ve ayak bileği–brakiyal indeks (ABI) gibi basit, noninvaziv tarama yöntemlerinin kullanımıyla hastalığın erken evrede saptanmasında kilit rol oynamaktadır. Etkili risk faktörü yönetimi, yaşam tarzı değişikliklerinin teşviki ve gerekli durumlarda zamanında üst basamağa sevk, PAH'a bağlı komplikasyonların önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Bu nedenle birinci basamakta PAH'a bütüncül ve sistematik bir yaklaşım, hasta sağlığı ve toplum düzeyinde önemli kazanımlar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Aronow, W.S. (2004). Management of peripheral arterial disease of the lower extremities in elderly patients. *Journal of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(2), 172–177. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.2.172>
- Bozkurt, A.K. (Ed.). (2021). Periferik arter ve ven hastalıkları: Ulusal tedavi kılavuzu 2021. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği, Fleboloji Derneği.
- Campia, U., Gerhard-Herman, M., Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2019). Peripheral artery disease: Past, present, and future. *The American Journal of Medicine*, 132(10), 1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.011>
- Canonico, M.E., Hess, C.N., Rogers, K.R., Bonaca, M.P. (2024). Medical therapy for peripheral artery disease. *Current Cardiology Reports*. 26:651–659 <https://doi.org/10.1007/s11886-024-02065-y>
- Criqui, M.H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation Research*, 116(9), 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
- Fowkes, F. G.R., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J.O., McDermott, M.M., et al. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*, 382(9901), 1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
- Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., et al. (2017). 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(12), e686–e725. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470>
- Hirsch, A.T, Criqui, M.H, Treat-Jacobson, D, et al. (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 286;(11):1317–1324. doi:10.1001/jama.286.11.1317
- Kalbaugh, C.A., Loehr, L., Wruck, L., Lund, J.L., Matsushita, K., Bengtson, L.G.S., et al. (2018). Frequency of care and mortality following an incident diagnosis of peripheral artery disease in the inpatient or outpatient setting: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *Journal of the American Heart Association*, 7(8). doi: 10.1161/jaha.117.007332
- Karabay, Ö. (2012). Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3), 450–457.
- Kayhan, S.A, Güner, E. Periferik arter hastalığında yaşam tarzı değişikliğinin yönetimi: neler yapılabilir? *University of Health Sciences Journal of Nursing* • Cilt/Volume: 3, Sayı/Number: 2, 2021-115-120.

- Mazzolai, L., Teixido-Tura, G., Lanzi, S., Boc, V., Bossone, E., Brodmann, M., et al & ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *European Heart Journal*, 45(36), 3538–3700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147/resources/peripheral-arterial-disease-diagnosis-and-management-pdf-35109575873989>
- Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., Nehler, M.R., Harris, K.A., et al. (2007). Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45(S), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Osborne, C.L., & Kauvar, D. S. (2019). A content analysis of peripheral arterial disease patient-reported outcome measures using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Disability and Rehabilitation*, 41(4), 456–464.
- Shamaki, G.R., Markson, F., Soji-Ayoade, D., Agwuegbo, C.C., Bamgbose, M. O., Tamunoinemi, B.M. (2022). Peripheral artery disease: A comprehensive updated review. *Current Problems in Cardiology*, 47(11), 101082. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101082>
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W. H., Ballantyne, C., et al & CANTOS Trial Group. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- Türk Kardiyoloji Derneği (TKD). (2012). ESC periferik atardamar hastalıklarının tanı ve tedavi kılavuzları (Ek Sayı 1). *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 40 (Suppl 1), 1–40.
- Ulusal Tedavi Kılavuzu-Periferik Arter ve Ven Hastalıkları (2021). Ed. Bozkurt A.K. Erişim tarihi 19.12.2025. Erişim Linki: <https://www.tkdcd.org/icerik/tkdcd-duyurulari-2/periferik-arter-ve-ven-hastaliklari-ulusal-tedavi-kilavuzu-2021-887>
- Vural, T. (2011). Birinci basamakta periferik arter hastalığı'nın ankle brakial indeks yöntemi ile taranması ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir.
- Welten, G.M.J.M., Schouten, O., Chonchol, M., Hoeks, S.E., Bax, J.J., & van Domburg, R. T. (2009). Prognosis of patients with peripheral arterial disease. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 50(1), 109–121.
- Yoon, J.W., Kim, K.S., Choi, S.J., & Park, J.H. (2020). Relationship between metabolic syndrome and ankle–brachial index in adults: A population-based study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 368. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01637-2>

BÖLÜM 9

Yaşlılıkta Uyku Bozuklukları: Etiyolojik Mekanizmalar, Klinik Sonuçlar ve Müdahale Stratejileri

İlknur Karakaya¹ & Songül Demir²

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

Uyku, yaşamın tüm evrelerinde fizyolojik bütünlüğün korunması, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve emosyonel dengenin sağlanması açısından temel bir biyolojik gereksinimdir. Ancak yaşlanma süreciyle birlikte uyku mimarisi, sirkadiyen ritim düzeni ve uyku-uyanıklık döngüsünü yöneten nörofizyolojik mekanizmalarda belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, yaşlı bireylerde uyku kalitesinin azalmasına ve çeşitli uyku bozukluklarının görülme sıklığının artmasına zemin hazırlamaktadır. Epidemiyolojik veriler, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık üçte birinden yarısına kadar değişen oranlarda klinik açıdan anlamlı uyku yakınmaları bildirdiğini göstermektedir (Gooneratne & Vitiello, 2014).

Yaşlı bireylerde uyku bozuklukları, uzun yıllar boyunca yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak değerlendirilmiş ve klinik açıdan yeterince önemsenmemiştir. Oysa güncel bilimsel kanıtlar, uyku bozukluklarının yaşlılıkta yalnızca yaşam kalitesini düşürmekle kalmadığını; bilişsel gerileme, duygudurum bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik düzensizlikler ve mortalite riskinde artış gibi çok boyutlu sonuçlara yol açtığını ortaya koymaktadır (Mander et al., 2017). Bu bağlamda uyku bozukluklarının, geriatrik popülasyonda erken tanı ve bütüncül müdahale gerektiren önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olduğu kabul edilmektedir.

Bu bölümde, yaşlanmanın uyku fizyolojisi üzerindeki etkileri, yaşlı bireylerde sık karşılaşılan uyku bozukluklarının etiyolojik ve patofizyolojik temelleri, klinik sonuçları ve güncel kanıta dayalı müdahale yaklaşımları kapsamlı bir biçimde ele alınmaktadır. Amaç, uyku bozukluklarının yaşlılıkta ortaya çıkan çok boyutlu etkilerini bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirmek ve klinik uygulamalara yol gösterici bir çerçeve sunmaktır.

1.YAŞLANMA İLE BİRLİKTE UYKU FİZYOLOJİSİNDE ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma süreci, uyku düzenini biçimlendiren nörofizyolojik, endokrin ve kronobiyolojik mekanizmaların tümünde belirgin değişimlere yol açarak uykuya ilişkin nicel ve nitel parametreleri derinden etkilemektedir. Bu değişiklikler çoğu zaman fizyolojik yaşlanmanın doğal bir uzantısı olsa da uyku bütünlüğünde meydana gelen bozulmaların yaşam kalitesi, bilişsel işlevler ve kronik hastalık yükü üzerindeki etkileri dikkate alındığında, yaşlanmanın uyku fizyolojisi üzerindeki yansımalarının detaylı bir şekilde ele alınması klinik açıdan önem taşımaktadır (Espiritu, 2008; Mander et al., 2017).

1.1. Uyku Mimarisi ve Uyku Evrelerindeki Yaşa Bağlı Değişimler

Yaşlanmanın uyku fizyolojisi üzerindeki en belirgin etkilerinden biri, uyku mimarisinde gözlenen yapısal ve işlevsel dönüşümlerdir. Toplam uyku süresi yaşam süreci boyunca kademeli olarak azalmakla birlikte, yaşlanmanın en dikkat

çekici yönü uykunun restoratif kapasitesini belirleyen yavaş dalga uykusundaki (N3) belirgin azalmadır. Genç yetişkinlerde toplam uykunun yaklaşık %20'sini oluşturan N3 evresi, ileri yaşlarda anlamlı ölçüde azalmakta; bu durum hafıza konsolidasyonu, sinaptik plastisite ve metabolik yenilenme süreçleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (Mander et al., 2017).

Uyku mimarisindeki bu değişime ek olarak, yaşlı bireylerde uykunun bütünlüğü giderek bozulmakta ve gece boyunca mikro-uyanıklıkların sıklığı artmaktadır. Artan uyku fragmantasyonu, uyku verimliliğini düşürerek bireylerin subjektif uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Espiritu, 2008). Bu durum, yaşlı bireylerde “yeterince uyuduğu hâlde dinlenememe” yakınmasının sık görülmesinin temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

REM uykusu da yaşlanma sürecinden etkilenen bir diğer önemli uyku evresidir. REM uykusunda gözlenen süre ve yoğunluk azalması, özellikle duygudurum düzenlenmesi, öğrenme ve bilişsel esneklik gibi yüksek kortikal işlevleri etkileyebilecek niteliktedir (Walker, 2009). Buna ek olarak, yaşlı bireylerde uyku latensinin uzadığı ve uykuya geçişin daha zor hâle geldiği sıklıkla rapor edilmektedir. Tüm bu bulgular, yaşlanmanın yalnızca toplam uyku süresini azaltan niceliksel bir süreç olmadığını; aynı zamanda uyku mimarisinin temel bileşenlerini yeniden şekillendiren niteliksel dönüşümler yarattığını göstermektedir (Gooneratne & Vitiello, 2014).

1.2. Sirkadiyen Ritim Dinamiklerinin Yaşlanma ile Zayıflaması

Sirkadiyen sistem, uyku-uyanıklık döngüsünün zamanlamasını düzenleyen temel biyolojik mekanizmadır ve yaşlanma süreci bu sistemin yapısal ve işlevsel bütünlüğü üzerinde belirgin bir zayıflamaya yol açmaktadır. Sirkadiyen ritmin ana zamanlayıcısı olan suprachiasmatic nucleus (SCN), yaşlanmayla birlikte nöronal kayıp, nörotransmitter salınımında azalma ve ışığa duyarlılıkta gerileme gibi değişiklikler göstermektedir (Hood & Amir, 2017). Bu değişiklikler, içsel biyolojik saat ile çevresel zeitgeber'lar arasındaki senkronizasyonun bozulmasına neden olmaktadır.

SCN işlevlerindeki zayıflamaya paralel olarak pineal bezden melatonin salınımı da yaşla birlikte azalmakta, özellikle gece melatonin pikinin amplitüdü belirgin biçimde düşmektedir. Melatonin ritmindeki bu bozulma, yaşlı bireylerde uykuya dalma zamanının öne kayması, gece uyanıklıklarının artması ve gündüz uykululuğunun belirginleşmesi gibi klinik sonuçlara yol açmaktadır (Videnovic & Zee, 2015). Sonuç olarak sirkadiyen ritim stabilitesi azalmakta ve uyku-uyanıklık döngüsü çevresel değişkenlere karşı daha kırılgan hâle gelmektedir.

Bu bulgular, yaşlanmanın sirkadiyen sistemi yalnızca tek bir biyolojik düzeyde etkilemediğini; SCN yapısından nörohormonal salınıma, ritim amplitüdünden çevresel uyaranlara verilen yanıt kadar uzanan geniş bir fizyolojik spektrumda eşzamanlı bir çözülme yarattığını göstermektedir.

Dolayısıyla yaşlı bireylerde görülen uyku bozukluklarının önemli bir bölümünün temelinde bu sirkadiyen düzensizliklerin yer aldığı anlaşılmaktadır.

1.3. Nörofizyolojik ve Endokrin Sistemlerdeki Yaşa Bağlı Değişiklikler

Yaşlanma süreci, uyku mimarisi ve sirkadiyen ritimde gözlenen değişimlerin ötesinde, bu sistemlerin bütüncül işleyişini destekleyen nörofizyolojik ve endokrin mekanizmalarda da derin ve çok katmanlı dönüşümlere yol açmaktadır. Sinaptik bütünlükteki zayıflama, nörotransmitter sistemler arasındaki denge kaybı ve hormonal ritimlerde ortaya çıkan düzensizlikler, yaşlılıkta uyku-uyanıklık döngüsünün organizasyonunu temelden etkileyen biyolojik yeniden yapılanma süreçlerini yansıtmaktadır. Bu değişiklikler, yaşlı bireylerde görülen uyku bozukluklarının yalnızca eşlik eden bir sonucu değil, aynı zamanda temel patofizyolojik belirleyicileri olarak değerlendirilmektedir (Espiritu, 2008; Mander et al., 2017; Scullin & Bliwise, 2015).

Nörofizyolojik düzeyde, hipotalamus, talamus ve beyin sapı gibi uyku düzenlenmesinde kilit rol oynayan çekirdek yapılar da yaşa bağlı nöronal kayıplar ve sinaptik plastisitede azalma meydana gelmektedir. Özellikle yavaş dalga uykusunun oluşumundan sorumlu talamokortikal ağların bütünlüğündeki zayıflama, N3 uykusunun hem süresinde hem de amplitüdünde belirgin azalmaya yol açmaktadır. Bu durum, yaşlı bireylerde derin ve restoratif uykunun kaybı ile yakından ilişkilendirilmektedir (Mander et al., 2017; Winer et al., 2020).

Buna ek olarak, uyanıklığın sürdürülmesinde kritik rol oynayan oreksinerjik (hipokretin) sistemde yaşa bağlı fonksiyonel gerileme, gündüz uyanıklık düzeylerinde dalgalanmalara ve gece uyanıklık ataklarının artmasına zemin hazırlamaktadır. GABAerjik ve serotonerjik nörotransmisyonundaki yaşa bağlı azalma ise uykuya dalma sürecini zorlaştırmakta ve uyku sürekliliğini bozarak uykunun daha fragmente bir yapı kazanmasına neden olmaktadır (Espiritu, 2008; Scullin & Bliwise, 2015).

Yaşlanma sürecinde nöroinflamatuvar mekanizmaların belirgin biçimde aktive olması da uyku fizyolojisini etkileyen önemli bir faktördür. Mikroglial aktivitedeki artış ve proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6 ve TNF- α) kronik olarak yüksek düzeylerde seyretmesi, sinaptik iletimi ve nöronal ağlar arasındaki koordinasyonu bozarak uyku bütünlüğünü zayıflatmaktadır. Güncel çalışmalar, nöroinflamasyonun yaşlı bireylerde derin uyku kaybı ve uyku dalgalanmalarının önemli bir biyolojik belirleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır (Irwin & Vitiello, 2019; Mander et al., 2017).

Endokrin sistemde yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler de uyku-uyanıklık döngüsünün bütüncül dönüşümünde merkezi bir rol oynamaktadır. Özellikle büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde yaşla birlikte görülen belirgin azalma, yavaş dalga uykusundaki gerileme ile yakından ilişkilendirilmiştir. Bu hormonal eksen, uykunun restoratif

işlevleri açısından kritik öneme sahiptir ve yaşlılıkta bu işlevlerin zayıflamasına katkıda bulunmaktadır (Mander et al., 2017).

Kortizol sekresyonunun sirkadiyen düzenindeki bozulma—özellikle gece saatlerinde artmış kortizol düzeyleri—hiperarousal durumunu güçlendirerek uykuya dalmayı zorlaştırmakta ve gece uyanıklıklarını artırmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarındaki yaşa bağlı değişiklikler ile gonadal hormon (östrojen ve testosteron) düzeylerindeki düşüş, metabolik ritimler ve uyku düzeni üzerinde çok yönlü etkiler oluşturarak endokrin temelli uyku bozukluklarına katkıda bulunmaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014; Scullin & Bliwise, 2015).

Melatonin salınımındaki yaşlanmaya bağlı azalma ise nörofizyolojik ve endokrin dönüşümlerin merkezinde yer almaktadır. Pineal bezden salgılanan melatoninin gece pik düzeylerindeki düşüş, uyku başlangıcını tetikleyen fizyolojik sinyallerin zayıflamasına, uyku latensinin uzamasına ve gece boyunca uyanıklık ataklarının artmasına yol açmaktadır. Ayrıca melatonin ritmindeki bu zayıflama, bireylerin ışık, sosyal etkileşim ve fiziksel aktivite gibi çevresel zeitgeber'lara verdikleri biyolojik yanıtı azaltarak sirkadiyen sistemin kararlılığını daha da kırılgan hâle getirmektedir (Hood & Amir, 2017; Zisapel, 2018).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, nörofizyolojik ve endokrin sistemlerde yaşlanma ile ortaya çıkan çok katmanlı değişikliklerin, uyku düzenindeki bozulmaların yalnızca bir sonucu değil; aynı zamanda temel belirleyicileri olduğu açıkça görülmektedir. Dolayısıyla yaşlanmanın uyku fizyolojisi üzerindeki etkilerinin kapsamlı biçimde anlaşılabilmesi, nörotransmitter dengesi, nöral ağ bütünlüğü, hormonal ritimlerin kararlılığı ve inflamatuvar süreçler arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren bütüncül bir değerlendirme yaklaşımını zorunlu kılmaktadır.

2. YAŞLI BİREYLERDE YAYGIN UYKU BOZUKLUKLARI

Yaşlanma süreciyle birlikte ortaya çıkan nörofizyolojik, endokrin ve sirkadiyen değişiklikler, uyku-uyanıklık döngüsünün bütüncül organizasyonunu bozarak çeşitli uyku bozukluklarının görülme sıklığını belirgin biçimde artırmaktadır. Yaşlı bireylerde uyku bozuklukları yalnızca gece uykusunun süresi ve kalitesiyle sınırlı kalmamakta; bilişsel işlevlerde gerileme, emosyonel dalgalanmalar, kardiyometabolik risklerde artış, bağışıklık sisteminde zayıflama ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi çok boyutlu klinik sonuçlara yol açmaktadır (Mander et al., 2017). Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık %30–50'sinde klinik açıdan anlamlı uyku yakınmalarının bulunduğunu ortaya koyarak, yaşlanmanın uyku bozuklukları açısından hem predispozan hem de hızlandırıcı bir faktör olduğunu göstermektedir (Gooneratne & Vitiello, 2014).

Bu doğrultuda, yaşlı bireylerde en sık karşılaşılan uyku bozukluklarının etiyolojik temelleri, klinik özellikleri ve yaşlılığa özgü sonuçları çerçevesinde analitik bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.

2.1. İnsomni (Uykusuzluk)

İnsomni, yaşlı bireylerde en yaygın görülen uyku bozukluğu olup uykuya dalma güçlüğü, uykuyu sürdürmede zorluk, sık gece uyanmaları ve sabah erken uyanma ile karakterizedir. Yaşlanma süreciyle birlikte suprachiasmatic nucleus (SCN) dejenerasyonu, melatonin sekresyonunda azalma, uyku mimarisinde fragmentasyon ve sirkadiyen ritim amplitüdünde düşüş, insomninin biyolojik temelini oluşturmaktadır (Espiritu, 2008; Hood & Amir, 2017).

Yaşlılıkta insomniye katkıda bulunan faktörler yalnızca fizyolojik mekanizmalarla sınırlı değildir. Kronik ağrı sendromları, kardiyometabolik hastalıklar, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler, polifarmasi ve sosyal izolasyon gibi psikososyal etkenler uyku bütünlüğünü daha da zayıflatmaktadır. Bu çok boyutlu etiyoloji, insomniyi geriatrik popülasyonda nöropsikiyatrik sağlığın bozulması, bilişsel performansın azalması, düşme riskinde artış ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlılıklarla ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunu hâline getirmektedir (Mander et al., 2017; Riemann et al., 2017).

2.2. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSAS)

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (Obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS), uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayıcı biçimde kollabe olmasıyla karakterize, aralıklı hipoksemi, uyku fragmentasyonu ve intratorasik basınç dalgalanmalarının eşlik ettiği ciddi bir solunumsal uyku bozukluğudur. Bu fizyopatolojik süreçler, yalnızca uyku bütünlüğünü bozmakla kalmayıp, çok sayıda sistemik yanıtı tetikleyerek kardiyovasküler, nörokognitif ve metabolik işlevler üzerinde derin etkiler oluşturmaktadır (Lévy et al., 2015; Raphaelson et al., 2025).

OSAS'ın yaşlı popülasyonda yüksek prevalans göstermesinin temelinde, yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan yapısal ve nöromusküler değişiklikler yer almaktadır. Farengeal kas tonusunun azalması, üst hava yolu dokularında elastikiyet kaybı, nöromusküler refleks yanıtların zayıflaması ve kraniyofasiyal yapılarda yaşa bağlı anatomik değişiklikler, hava yolu kollapsına karşı direncin azalmasına yol açmaktadır. Buna ek olarak, viseral ve periferensiyel yağ dokusunda artış, özellikle supin pozisyonda üst hava yolunun mekanik stabilitesini daha da bozarak OSAS gelişim riskini anlamlı biçimde artırmaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014; Mander et al., 2017).

Yaşlanma sürecine eşlik eden kardiyometabolik komorbiditeler de OSAS'ın ortaya çıkışında ve klinik seyrinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlar

ileri yaşıta daha sık görülmekte ve bu hastalıklar ile OSAS arasında çift yönlü, patofizyolojik olarak iç içe geçmiş bir ilişki bulunmaktadır. Özellikle insülin direnci, sistemik inflamasyon ve otonom sinir sistemi aktivasyonundaki artış, OSAS'ın şiddetini ve sistemik etkilerini derinleştirmektedir (Hood & Amir, 2017; Gupta et al., 2018).

OSAS'ın yaşlı bireylerdeki klinik sonuçları geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırarak sistemik hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği ve iskemik kalp hastalığı riskini belirgin biçimde yükseltmektedir. Bu süreçler, aynı zamanda endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin yanıtlarında artışa yol açarak kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini hızlandırmaktadır (Mander et al., 2017; Lévy et al., 2015).

Nörokognitif açıdan değerlendirildiğinde, OSAS yaşlı bireylerde dikkat, yürütücü işlevler ve epizodik bellek gibi yüksek bilişsel süreçlerde bozulma ile ilişkilidir. Kronik hipoksemiye maruziyet ve derin uyku kaybı, özellikle frontal ve hipokampal ağların işlevsel bütünlüğünü olumsuz etkilemekte; bu durum hafif bilişsel bozukluk ve demans gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (Osorio et al., 2015; Yaffe et al., 2011). Buna ek olarak gündüz aşırı uykululuk, yaşlı popülasyonda düşme riskini artırmakta, araç kullanma güvenliğini azaltmakta ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin fonksiyonel kayıplara neden olmaktadır.

Klinik açıdan önemli bir diğer husus, OSAS'ın yaşlı bireylerde sıklıkla tanı almadan uzun süre seyretmesidir. Horlama, tanıklı apne ve sabah baş ağrısı gibi klasik semptomların yaşanmanın doğal bir parçası olarak yanlış yorumlanması; gündüz uykululuğunun ise depresyon, ilaç yan etkileri veya komorbid hastalıklara atfedilmesi tanısız gecikmeye yol açmaktadır. Bu durum, OSAS'ın sistemik etkilerinin daha ileri evrelere ulaşmasına zemin hazırlamaktadır (Espiritu, 2008; McMillan et al., 2014).

Bu bağlamda OSAS, yaşlı bireylerde yalnızca uyku kalitesini bozan bir durum olarak değil; kardiyometabolik, nörokognitif ve fonksiyonel sağlık üzerinde belirgin etkiler oluşturan, mortalite riskini artıran sistemik bir hastalık olarak ele alınmalıdır. Geriatrik kliniklerde OSAS için yapılandırılmış tarama yaklaşımlarının benimsenmesi, risk gruplarının erken dönemde belirlenmesi ve multidisipliner yönetim stratejilerinin uygulanması, sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi açısından temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

2.3. Huzursuz Bacak Sendromu (RLS) ve Periyodik Bacak Hareketleri (PLMS)

Huzursuz Bacak Sendromu (Restless Legs Syndrome, RLS), istirahat hâlinde özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan rahatsız edici duyular ve bu duyumlara eşlik eden hareket etme dürtüsü ile karakterize, sensorimotor özellikli

bir uyku bozukluğudur. Semptomların akşam ve gece saatlerinde belirginleşmesi ve hareketle geçici olarak hafiflemesi, RLS'nin ayırt edici klinik özellikleri arasında yer almaktadır. Epidemiyolojik veriler, RLS prevalansının yaşla birlikte belirgin biçimde arttığını ve ileri yaşta klinik açıdan daha ağır bir seyir gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Allen et al., 2018).

Yaşlı bireylerde RLS gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar çok boyutludur ve yaşlanma sürecinin nörofizyolojik, metabolik ve sistemik etkileriyle yakından ilişkilidir. Özellikle santral dopaminerjik yollarda yaşa bağlı fonksiyonel azalma, demir metabolizmasındaki düzensizlikler ve artmış nöroinflamatuvar yük, RLS patofizyolojisinin temel bileşenleri arasında kabul edilmektedir. Buna ek olarak kronik böbrek hastalığı, periferik nöropati ve diyabet gibi ileri yaşta daha sık görülen komorbid durumlar, RLS gelişimi için önemli risk faktörleri oluşturmaktadır (Espiritu, 2008; Ferré et al., 2019).

RLS, yaşlı bireylerde uykuya dalma süresinin uzaması, uykunun sürdürülmesinde güçlük ve artmış gece motor aktivitesi nedeniyle belirgin bir uyku kalitesi kaybına yol açmaktadır. Bu uyku bozulması, yalnızca gece uykusuyla sınırlı kalmayıp gündüz döneminde yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, irritabilite ve emosyonel dalgalanmalar gibi işlevsel sonuçlar doğurmaktadır. Uzun süreli semptom yükü, geriatrik popülasyonda depresyon ve anksiyete bozuklukları ile birlikte daha karmaşık ve yönetimi güç bir klinik tabloya zemin hazırlayabilmektedir (Gooneratne & Vitiello, 2014; Allen et al., 2018).

RLS ile sıklıkla birlikte görülen **Periyodik Bacak Hareketleri** (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS), uyku sırasında alt ekstremitelerde ortaya çıkan, stereotipik ve tekrarlayıcı fleksiyon hareketleriyle karakterizedir. PLMS, uyku mimarisini belirgin biçimde fragmente ederek mikro-uyanıklıkların artmasına ve uyku verimliliğinin azalmasına neden olmaktadır. Yaşlanma, PLMS sıklığını artıran önemli bir faktör olarak tanımlanmış olup, yüksek PLMS indeksi yaşlı bireylerde gündüz aşırı uykululuk, bilişsel dalgalanmalar ve yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Mander et al., 2017; Ferré et al., 2019).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, PLMS'nin yalnızca uyku kalitesi üzerinde değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Tekrarlayan otonom aktivasyon epizotları, gece boyunca kan basıncı dalgalanmalarına ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa yol açarak kardiyometabolik risk profilini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum, PLMS'nin ileri yaşta klinik açıdan daha dikkatle değerlendirilmesi gereken bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (Pennestri et al., 2018).

Hem RLS hem de PLMS, geriatrik popülasyonda sıklıkla tanı almadan uzun süre devam edebilen, ancak etkileri bakımından bilişsel rezervin azalması, düşme riskinin artması ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma gibi ciddi sonuçlar

doğuran uyku bozukluklarıdır. Bu nedenle yaşlı bireylerde bu bozuklukların erken dönemde tanınması, altta yatan nedenlerin (özellikle demir eksikliği, renal yetmezlik ve dopaminerjik disfonksiyon) sistematik olarak değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının planlanması, sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi açısından kritik bir gereklilik olarak kabul edilmektedir.

2.4. REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RBD)

REM Uykusu Davranış Bozukluğu (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder, RBD), normal fizyolojik koşullarda REM uykusuna özgü olan kas atonisinin kaybolması sonucunda bireyin rüya içeriğini motor davranışlarla dışa vurduğu bir parasomni türüdür. Bu durum, konuşma, bağırma, tekmeleme, yumruk atma ya da yataktan fırlama gibi potansiyel olarak travmatik davranışlarla seyredebilmekte ve özellikle ileri yaşta hem bireyin kendisi hem de yatak partneri açısından ciddi yaralanma riskleri oluşturmaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014; Iranzo et al., 2021).

RBD'nin patofizyolojisi, REM uykusu sırasında motor inhibisyonun sorumlu olan beyin sapı devrelerindeki işlevsel bozulmalarla yakından ilişkilidir. Özellikle pontin ve mezensefalik bölgelerde yer alan inhibitör nöral ağların dejenerasyonu, REM uykusuna özgü kas atonisinin ortadan kalkmasına yol açarak istemsiz motor aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yaşlanma ile birlikte bu bölgelerde gözlenen yapısal ve nörodejeneratif değişiklikler, RBD gelişimi için biyolojik bir yatkınlık zemini oluşturmaktadır (Mander et al., 2017; Högl et al., 2018).

RBD'nin geriatrik popülasyondaki klinik önemini belirgin biçimde artıran en kritik özelliklerinden biri, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve multisistem atrofi gibi α -sinüklinozlar için güçlü bir prodromal biyobelirteç olarak kabul edilmesidir. Uzunlamasına ve çok merkezli kohort çalışmaları, idiyopatik RBD tanısı alan bireylerin önemli bir bölümünde, takip eden yıllar içerisinde klinik olarak belirgin nörodejeneratif hastalıkların geliştiğini ortaya koymuştur. Mevcut kanıtlar, RBD'nin motor belirtilerin ortaya çıkışından yaklaşık 10–15 yıl önce görülebileceğini ve erken nörodejeneratif sürecin klinik olarak izlenebilir ilk göstergelerinden biri olduğunu göstermektedir (Postuma et al., 2019; Iranzo et al., 2021).

Yaşlı bireylerde RBD, yalnızca bir uyku bozukluğu olarak değerlendirilmemelidir. Tekrarlayan gece davranışları ve uyku fragmentasyonu, gündüz yorgunluğu, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma, bilişsel dalgalanmalar ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi ikincil sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca RBD'nin sıklıkla otonom disfonksiyon, depresif belirtiler ve hafif bilişsel bozulma ile birlikte seyretmesi, geriatrik klinik tabloda bu bozukluğun çok boyutlu etkilerini daha da belirgin hâle getirmektedir (Mander et al., 2017).

Tanısal açıdan RBD'nin ayırıcı tanısı büyük önem taşımaktadır. Nokturnal epileptik nöbetler, diğer parasomniler ve bazı psikotrop ilaçlara bağlı motor davranış bozuklukları ile klinik olarak karışabilmektedir. Tanıda altın standart yöntem, video-polisonografi ile REM uykusu sırasında kas atonisinin kaybının objektif olarak gösterilmesidir. Özellikle yaşlı bireylerde tanının gecikmesi, altta yatan nörodejeneratif sürecin gözden kaçmasına neden olabileceğinden, klinisyenlerin RBD'ye yönelik farkındalığının yüksek olması kritik öneme sahiptir (Gooneratne & Vitiello, 2014; Högl et al., 2018).

Sonuç olarak RBD, yaşlı bireylerde yalnızca bir parasomni değil; aynı zamanda nörodejeneratif hastalıkların erken evrelerinin tanınması açısından önemli bir klinik pencere sunan sendromik bir durumdur. Bu nedenle geriatrik popülasyonda RBD'nin erken dönemde tanınması, düzenli nörolojik ve bilişsel izlemlerle desteklenmesi ve uzun dönemli takip stratejilerinin uygulanması, sağlıklı yaşlanmanın korunması ve nörodejeneratif hastalıkların erken yönetimi açısından temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

2.5. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları

Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, bireyin endojen biyolojik saatinin çevresel zamanlayıcılarla (zeitgeber'lar) senkronizasyonunun bozulması sonucu ortaya çıkan ve uyku-uyanıklık döngüsünde kalıcı zamanlama düzensizlikleriyle karakterize edilen klinik durumlardır. Yaşlanma süreci, sirkadiyen sistemin hem yapısal hem de işlevsel bütünlüğünü zayıflatarak bu bozuklukların ileri yaşta daha sık ve daha belirgin biçimde ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Özellikle sirkadiyen ritmin ana zamanlayıcısı olan suprachiasmatic nucleus (SCN) nöronlarında yaşa bağlı dejenerasyon, ritim amplitüdünde azalma ve çevresel ipuçlarına verilen fizyolojik yanıtın zayıflaması ile ilişkilidir (Hood & Amir, 2017; Videnovic & Zee, 2015).

Yaşlı bireylerde en sık karşılaşılan sirkadiyen ritim bozukluğu, ileri uyku fazı bozukluğudur (advanced sleep phase disorder). Bu bozuklukta bireyler akşam saatlerinde normalden daha erken belirgin uyku isteği duymakta ve sabahın erken saatlerinde istem dışı uyanmaktadır. Bu faz kayması, melatonin sekresyonunun daha erken başlaması ve gece melatonin pikinin amplitüdünde azalma ile ilişkilendirilmekte; bireyin biyolojik zamanlaması ile sosyal ve çevresel gereklilikler arasında uyumsuzluk yaratarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Mander et al., 2017; Hood & Amir, 2017).

İleri yaşta daha sık gözlenen bir diğer sirkadiyen bozukluk ise düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğudur. Bu bozukluk, gün ve gece boyunca düzensiz ve kısa süreli uyku epizotları ile karakterizedir ve sıklıkla bilişsel bozulma, nörodejeneratif hastalıklar ve kurumsal bakım ortamlarında yaşam ile ilişkilidir. Sirkadiyen ritmin amplitüdündeki belirgin zayıflama, gün ışığına maruziyetin azalması, fiziksel aktivite düzeyindeki düşüş ve sosyal etkileşimlerin

sınırlanması, bu düzensiz paternin ortaya çıkmasında temel belirleyiciler olarak tanımlanmaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014; Videnovic & Zee, 2015).

Sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının yaşlı bireylerdeki klinik etkileri yalnızca gece uykusu ile sınırlı değildir. Bu bozukluklar; gündüz aşırı uykululuk, bilişsel performansta dalgalanmalar, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma, depresif belirtilerde artış ve sosyal izolasyon ile yakından ilişkilidir. Ayrıca giderek artan kanıtlar, sirkadiyen düzensizliklerin kardiyovasküler olay riski, metabolik sendrom gelişimi ve bağışıklık fonksiyonlarında zayıflama gibi sistemik sonuçlarla bağlantılı olduğunu göstermektedir (Mander et al., 2017; Buysse, 2014).

Tanı ve yönetim açısından sirkadiyen ritim uyku bozuklukları geriatrik popülasyonda özel bir öneme sahiptir. Bu bozuklukların sıklıkla “normal yaşlanma” sürecinin kaçınılmaz bir parçası olarak algılanması, klinik farkındalığın azalmasına ve tanının gecikmesine yol açabilmektedir. Oysa sirkadiyen ritmin yeniden senkronizasyonunu hedefleyen zamanlanmış parlak ışık uygulamaları, düzenli fiziksel aktivite programları, sosyal zeitgeber’ların güçlendirilmesi ve uygun olgularda melatonin temelli yaklaşımlar, uyku bütünlüğü ve gündüz fonksiyonları üzerinde anlamlı iyileşmeler sağlayabilmektedir (Espiritu, 2008; Videnovic & Zee, 2015).

Sonuç olarak sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, yaşlı bireylerde hem biyolojik saat mekanizmalarındaki yaşa bağlı çözülmenin hem de çevresel senkronizasyon kaybının klinik bir yansıması olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle geriatrik popülasyonda uyku sorunlarının değerlendirilmesinde sirkadiyen bileşenin sistematik ve bütüncül bir yaklaşımla ele alınması, sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi ve yaşam kalitesinin korunması açısından temel bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır (Hood & Amir, 2017).

3. YAŞLILIKTA UYKU BOZUKLUKLARININ SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Yaşlı bireylerde uyku bozuklukları, yalnızca gece uykusunun süresi ve kalitesiyle sınırlı kalan izole sorunlar olmayıp, çok sayıda fizyolojik sistemi eş zamanlı olarak etkileyen ve geniş kapsamlı sağlık sonuçları doğuran karmaşık klinik durumlardır. Yaşlanma ile birlikte uyku mimarisinde, sirkadiyen zamanlamada ve nöroendokrin düzenlemede ortaya çıkan bozulmalar; hâlihazırda kırılganlaşmış olan nörolojik, kardiyovasküler ve metabolik sistemler üzerinde ek bir stres yükü oluşturarak hem morbiditeyi hem de mortalite riskini anlamlı biçimde artırmaktadır (Mander et al., 2017). Bu nedenle uyku bozuklukları, ileri yaşta sağlıklı yaşlanmayı belirleyen temel biyolojik ve klinik faktörlerden biri olarak ele alınmalıdır.

3.1. Bilişsel Fonksiyonlar ve Nörodejeneratif Süreçler Üzerine Etkiler

Uyku bozukluklarının yaşlı bireylerdeki en belirgin ve klinik açıdan en kritik sonuçlarından biri, bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkileridir. Özellikle yavaş dalga uykusu (N3) ve REM uykusunda gözlenen azalma; bellek konsolidasyonu, dikkat, öğrenme ve yürütücü işlevler açısından kritik öneme sahip nöral süreçleri bozmakta ve bilişsel performansta dalgalanmalara yol açmaktadır (Mander et al., 2017; Walker, 2009). Bu durum, yaşlı bireylerde hafif bilişsel bozulmadan demans spektrumuna uzanan bir klinik sürekliliğin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir.

Son yıllarda artan kanıtlar, kronik insomni, obstrüktif uyku apnesi ve REM uykusu davranış bozukluğu gibi uyku bozukluklarının Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için bağımsız risk faktörleri olabileceğini göstermektedir. Uyku sırasında etkin olan glenfatik temizlenme sisteminin bozulması, β -amiloid ve tau proteinlerinin beyin dokusunda birikimini artırarak nörodejeneratif süreçleri hızlandırabilmektedir. Bu bağlamda uyku bozuklukları, yalnızca nörodejeneratif hastalıkların sonucu değil, aynı zamanda bu süreçlerin hızlandırıcı ve kolaylaştırıcı bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (Mander et al., 2017).

3.2. Kardiyovasküler ve Metabolik Sonuçlar

Uyku bozuklukları, yaşlı bireylerde kardiyovasküler ve metabolik sistemler üzerinde de belirgin ve klinik açıdan anlamlı etkiler oluşturmaktadır. Uyku fragmentasyonu ve sirkadiyen ritim bozuklukları, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırarak gece ve gündüz kan basıncı regülasyonunu bozmakta; bu durum hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve aritmi gelişimi için uygun bir zemin oluşturmaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014).

Özellikle obstrüktif uyku apnesine eşlik eden tekrarlayan hipoksemi epizodları, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu artırarak endotelial disfonksiyona yol açmakta ve kardiyovasküler olay riskini ileri yaşta daha da yükseltmektedir. Buna ek olarak uyku süresi ve kalitesindeki bozulmalar; insülin direnci, glukoz metabolizması düzensizlikleri ve abdominal obezite ile ilişkilendirilmiş olup, bu durum metabolik sendrom gelişim riskini artırmaktadır (Mander et al., 2017; Lévy et al., 2015).

3.3. Psikiyatrik ve Psikososyal Etkiler

Yaşlı bireylerde uyku bozuklukları ile depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklar arasında güçlü ve çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Kronik uyku yoksunluğu, serotonerjik ve dopaminerjik sistemler başta olmak üzere duygudurum düzenleyici nörotransmitter ağlarını etkileyerek depresif belirtilerin ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. Buna karşılık mevcut psikiyatrik bozukluklar da uyku bütünlüğünü daha da bozarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (Espiritu, 2008).

Gündüz aşırı uykululuk, yorgunluk ve bilişsel dalgalanmalar, yaşlı bireylerin sosyal etkileşimlerini sınırlamakta ve sosyal izolasyon riskini artırmaktadır. Sosyal izolasyon ise yalnızlık duygusu, yaşam doyumunda azalma ve psikolojik kırılganlığın artması ile yakından ilişkilidir. Bu durum, uyku bozukluklarının yaşlılıkta yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda önemli bir psikososyal sorun olduğunu da ortaya koymaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014).

3.4. Fonksiyonel Kapasite, Düşme Riski ve Günlük Yaşam Aktiviteleri

Uyku bozukluklarının yaşlı bireylerdeki bir diğer önemli sonucu, fonksiyonel kapasitede azalma ve düşme riskinde belirgin artıştır. Uyku yetersizliği ve gündüz aşırı uykululuk; denge, refleks yanıtları, dikkat ve motor koordinasyon üzerinde olumsuz etkilere yol açarak düşme ve buna bağlı kırıklar gibi ciddi yaralanmaların görülme olasılığını artırmaktadır (Espiritu, 2008).

Buna ek olarak uyku bozuklukları, yaşlı bireylerin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız biçimde sürdürebilme kapasitesini azaltmakta ve bakım gereksinimini artırmaktadır. Fonksiyonel bağımsızlıktaki bu azalma, yalnızca bireysel sağlık yükünü artırmakla kalmamakta; aile üyeleri, bakım verenler ve sağlık sistemi üzerinde de önemli sosyoekonomik sonuçlar doğurmaktadır (Callahan & Wolinsky 1995).

3.5. Yaşam Kalitesi ve Mortalite

Uyku bozukluklarının birikimli etkileri, yaşlı bireylerde genel yaşam kalitesinin belirgin biçimde düşmesine yol açmaktadır. Yetersiz ve kalitesiz uyku; fiziksel dayanıklılığın azalması, emosyonel istikrarsızlık, bilişsel performans kaybı ve sosyal katılımın azalması ile birleştiğinde sağlıklı yaşlanmanın temel göstergelerini ciddi biçimde zayıflatmaktadır (Mander et al., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalar, kronik uyku bozukluklarının ileri yaşta artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle aşırı kısa veya uzun uyku süreleri ile sirkadiyen düzensizliklerin, uzun dönem kardiyovasküler ve nörolojik sonuçlar açısından kritik belirleyiciler olduğu vurgulanmaktadır (Callahan & Wolinsky 1995; Buysse, 2014). Bu nedenle uyku bozukluklarının erken tanınması ve etkin şekilde yönetilmesi, yalnızca yaşam kalitesini artırmak için değil, aynı zamanda yaşam süresini ve sağlıklı yaşam yıllarını uzatmak açısından da temel bir hedef olarak değerlendirilmelidir.

4. MÜDAHALE VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının etkin yönetimi, yalnızca semptomların kısa süreli baskılanmasına odaklanan yaklaşımlarla sınırlı olmayıp; altta yatan biyolojik, psikososyal ve çevresel belirleyicilerin bütüncül biçimde değerlendirildiği çok boyutlu bir tedavi çerçevesini gerektirmektedir. Yaşlanma süreciyle birlikte farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerde meydana gelen

değişiklikler, ilaçlara karşı artan duyarlılık, polifarmasi riski ve eşlik eden kronik hastalık yükü, geriatrik popülasyonda uygulanacak tedavi stratejilerinin dikkatle planlanmasını zorunlu kılmaktadır (Videnovic & Zee, 2015).

Bu bağlamda, yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının tedavisi; öncelikle farmakolojik olmayan müdahalelerin temel alındığı, gerektiğinde farmakolojik yaklaşımlarla desteklenen ve özgül uyku bozukluklarına yönelik hedeflenmiş tedavilerin entegre edildiği bir yaklaşım çerçevesinde ele alınmalıdır. Ayrıca yaşlı bireylerin heterojen klinik profilleri, bilişsel durumları, fonksiyonel kapasiteleri ve sosyal çevreleri göz önünde bulundurularak tedavi planlarının bireyselleştirilmesi ve farklı disiplinlerin eşgüdüm içinde çalışması, tedavi başarısının temel belirleyicileri arasında yer almaktadır.

4.1. Farmakolojik Olmayan Müdahaleler: Birinci Basamak Yaklaşım

Güncel klinik kılavuzlar ve kanıta dayalı uygulama rehberleri, yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının yönetiminde farmakolojik olmayan yaklaşımların birinci basamak müdahale olarak benimsenmesini önermektedir. Bu önerinin temelinde, geriatrik popülasyonda sedatif-hipnotik ilaçlara bağlı advers etkilerin daha sık görülmesi, düşme ve bilişsel yan etki riskinin artması, bağımlılık potansiyeli ve polifarmasiye bağlı komplikasyonlar yer almaktadır. Farmakolojik olmayan yöntemler hem etkinlik hem de uzun dönem güvenlilik açısından yaşlı bireyler için daha uygun ve sürdürülebilir bir tedavi zemini sunmaktadır (Riemann et al., 2017).

Bu kapsamda öne çıkan temel non-farmakolojik müdahaleler aşağıda özetlenmektedir:

- **Bilişsel Davranışçı Terapi – İnsomni (CBT-I):** Bilişsel Davranışçı Terapi-İnsomni (CBT-I), kronik insomninin tedavisinde yaşlı bireyler dâhil olmak üzere tüm yaş gruplarında altın standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. CBT-I; uyaran kontrolü, uyku kısıtlama terapisi, bilişsel yeniden yapılandırma ve gevşeme tekniklerini içeren yapılandırılmış, çok bileşenli bir müdahale modelidir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, CBT-I'nin uyku latensini anlamlı düzeyde kısalttığını, uyku verimliliğini artırdığını ve elde edilen kazanımların uzun dönemde sürdürülebilir olduğunu göstermektedir (Morin et al., 1994; Trauer et al., 2015). Ayrıca bu yaklaşımın farmakolojik tedavilere kıyasla bilişsel yan etki, tolerans ve bağımlılık riski taşıması, yaşlı popülasyon açısından önemli bir klinik avantaj sağlamaktadır.
- **Uyku Hijyeni ve Davranışsal Düzenlemeler:** Uyku hijyeni eğitimi, özellikle yaşlı bireylerde çevresel ve davranışsal faktörlerin uyku üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada temel bir rol oynamaktadır. Düzenli uyku-uyanıklık saatlerinin korunması, gündüz uykularının sınırlandırılması, akşam

saatlerinde kafein ve alkol tüketiminin azaltılması, akşam ışık maruziyetinin düzenlenmesi ve yatak odasının yalnızca uyku için kullanılan, sessiz ve karanlık bir ortam hâline getirilmesi uyku bütünlüğünü destekleyen başlıca davranışsal stratejiler arasında yer almaktadır. Bu müdahalelerin, özellikle diğer tedavi yaklaşımlarıyla birlikte uygulandığında uyku kalitesi ve gündüz işlevselliği üzerinde anlamlı katkılar sağladığı bildirilmektedir (Irish et al., 2015).

- **Işık Tedavisi ve Sirkadiyen Yeniden Senkronizasyon:** Sirkadiyen ritim bozukluklarının yönetiminde zamanlanmış parlak ışık uygulamaları, etkili ve güvenli bir non-farmakolojik müdahale seçeneği sunmaktadır. Özellikle ileri uyku fazı bozukluğu ve düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bulunan yaşlı bireylerde sabah saatlerinde uygulanan parlak ışık tedavisinin, sirkadiyen fazı geciktirerek uyku zamanlamasını daha uygun bir ritme taşıdığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım, sirkadiyen sistemin çevresel zeitgeber'larla yeniden senkronizasyonunu sağlayarak hem gece uykusunun bütünlüğünü hem de gündüz bilişsel ve fonksiyonel performansı iyileştirebilmektedir (Khalsa et al., 2003; Videnovic et al., 2014).

4.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Farmakolojik tedaviler, yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının yönetiminde birincil değil; farmakolojik olmayan müdahalelere yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda başvurulmuş ikincil ve destekleyici yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir. Yaşlanma ile birlikte farmakokinetik süreçlerde (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) ve farmakodinamik yanıt profillerinde meydana gelen değişiklikler, ilaçların etkinliğini ve advers etki riskini belirgin biçimde etkilemektedir. Buna ek olarak, polifarmasi sıklığının artması ve eşlik eden kronik hastalık yükü, geriatric popülasyonda ilaçlara bağlı komplikasyon riskini daha da yükseltmektedir. Bu nedenle farmakolojik müdahalelerde “en düşük etkili doz, en kısa süre ve bireyselleştirilmiş kullanım” ilkesi temel bir yaklaşım olarak benimsenmelidir (Videnovic & Zee, 2015; American Geriatrics Society [AGS], 2019).

- **Melatonin ve Melatonin Reseptör Agonistleri:** Melatonin sekresyonunun yaşlanma ile birlikte azalması, özellikle uykuya dalma güçlüğü ve sirkadiyen faz kaymaları ile yakından ilişkilidir. Bu bağlamda melatonin ve melatonin reseptör agonistleri (örneğin ramelteon), yaşlı bireylerde uyku latensinin kısaltılması ve sirkadiyen düzenin desteklenmesi açısından görece güvenli farmakolojik seçenekler arasında yer almaktadır. Meta-analitik veriler, melatonin kullanımının ileri yaş grubunda uykuya dalma süresini anlamlı ölçüde azalttığını ve ciddi advers etki riskinin düşük olduğunu göstermektedir (Ferracioli-Oda et al., 2013). Bununla birlikte, bireyler arası

yanıt farklılıkları dikkate alınmalı ve uzun süreli kullanım gereksinimi düzenli klinik değerlendirmelerle gözden geçirilmelidir.

- **Sedatif-Hipnotikler (Benzodiazepinler ve Z-İlaçlar):** Benzodiazepinler ve benzodiazepin benzeri hipnotikler (zolpidem, zopiclone, eszopiclone), kısa vadede uykuya dalmayı kolaylaştırabilmekle birlikte, yaşlı bireylerde düşme, kognitif bozulma, gündüz sedasyonu, tolerans gelişimi ve bağımlılık riskini belirgin biçimde artırmaktadır. Bu nedenlerle güncel geriatrik kılavuzlar, söz konusu ajanların ileri yaşta rutin kullanımını önermemekte ve mümkün olduğunca kaçınılmasını tavsiye etmektedir. Özellikle Amerikan Geriatri Derneği Beers Kriterleri, bu ilaçları yaşlı popülasyonda potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar arasında sınıflandırmaktadır (Glass et al., 2005; AGS, 2019).
- **Sedatif Etkili Antidepresanlar:** Düşük doz sedatif etkili antidepresanlar (örneğin trazodon ve düşük doz doxepin), eşlik eden depresif belirtilerin bulunduğu olgularda sınırlı klinik yarar sağlayabilmektedir. Ancak bu ajanların antikolinergik etkileri, ortostatik hipotansiyon riski ve kardiyak yan etki potansiyeli nedeniyle yaşlı bireylerde dikkatli doz titrasyonu ve yakın klinik izlem gerektirdiği unutulmamalıdır. Bu ilaçların, farmakolojik olmayan yaklaşımlara yanıt alınamayan ve uygun hasta seçiminin yapıldığı durumlarda, kısa süreli ve kontrollü biçimde kullanılması önerilmektedir (Riemann et al., 2017).
- **Antipsikotikler ve Diğer Sedatif Ajanlar:** Antipsikotik ilaçlar ve diğer güçlü sedatif ajanlar, primer uyku bozukluklarının tedavisinde önerilmemektedir. Mevcut kanıtlar, bu ilaçların yaşlı bireylerde inme, mortalite ve ciddi kognitif yan etki riskini artırdığını açık biçimde ortaya koymaktadır. Bu nedenle antipsikotikler, yalnızca belirgin psikiyatrik endikasyonların bulunduğu, alternatif tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı ve uzman denetiminin sağlandığı durumlarda kısa süreli olarak değerlendirilmelidir (AGS, 2019).

Genel olarak farmakolojik tedavilerin yaşlı bireylerde tek başına kalıcı bir çözüm sunmadığı ve çoğu zaman yalnızca semptomatik rahatlama sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ilaç tedavileri mümkün olduğunca farmakolojik olmayan müdahalelerle birlikte uygulanmalı; etkinlik, yan etki profili ve tedaviye uyum düzenli klinik izlemle periyodik olarak değerlendirilmelidir. Tedavinin her aşamasında bireyin bilişsel durumu, fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesi temel ölçütler olarak ele alınmalı ve tedavi planı bu doğrultuda dinamik biçimde güncellenmelidir (Videnovic & Zee, 2015).

4.3. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Hareket Bozukluklarına Yönelik Tedaviler

Yaşlı bireylerde obstrüktif uyku apnesi (OSAS) ve uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının yönetimi, yalnızca gece semptomlarının azaltılmasını değil; aynı zamanda kardiyovasküler, nörokognitif ve fonksiyonel sonuçların iyileştirilmesini hedefleyen bütüncül bir tedavi yaklaşımını gerektirmektedir. Bu bozuklukların ileri yaşta sıklıkla çoklu komorbiditelerle birlikte seyretmesi, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesini ve yakın klinik izlemle desteklenmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle tedavi planlamasında bilişsel durum, fonksiyonel kapasite, düşme riski ve eşlik eden ilaç kullanımı gibi geriatrik özgün faktörlerin dikkate alınması kritik öneme sahiptir (McMillan et al., 2014).

- **Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) Tedavisi:** Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi, obstrüktif uyku apnesinin tüm yaş gruplarında olduğu gibi yaşlı bireylerde de altın standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, CPAP kullanımının yaşlı popülasyonda gündüz aşırı uykululuğu azalttığını, uyku fragmentasyonunu iyileştirdiğini ve sistemik hipertansiyon ile kardiyovasküler olay riskini anlamlı düzeyde düşürdüğünü göstermektedir. Her ne kadar ileri yaşta CPAP uyumu genç bireylere kıyasla daha düşük olabilse de uygun hasta eğitimi, bireyselleştirilmiş maske ve cihaz ayarlamaları ile düzenli klinik takip sağlandığında tedaviye uyumun ve klinik faydanın sürdürülebilir olduğu bildirilmektedir (McMillan et al., 2014; Lévy et al., 2015).
- **Alternatif Mekanik ve Pozisyonel Yaklaşımlar:** CPAP tedavisine uyum sağlayamayan ya da hafif-orta dereceli OSAS'ı bulunan yaşlı bireylerde, alternatif mekanik ve pozisyonel tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Mandibular ilerletici apareyler, uygun kraniyofasiyal yapıya sahip seçilmiş olgularda üst hava yolu kollapsını azaltarak apne-hipopne indeksinde anlamlı düşüşler sağlayabilmektedir. Ayrıca sırtüstü pozisyona bağımlı apne epizotları olan bireylerde pozisyonel tedavi yaklaşımlarının, uyku sırasında hava yolu açıklığını destekleyerek solunumsal olayları azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu yöntemlerin etkinliği büyük ölçüde hasta seçimine bağlı olup, uzun dönem izlem ve düzenli yeniden değerlendirme gerektirmektedir (Ramar et al., 2015).
- **Huzursuz Bacak Sendromu (RLS) Tedavisi:** Huzursuz bacak sendromunun tedavisinde ilk basamak, altta yatan nedenlerin sistematik olarak değerlendirilmesidir. Özellikle demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı, periferik nöropati ve bazı ilaçlar RLS semptomlarını ağırlaştırabilmektedir. Serum ferritin düzeylerinin düşük olduğu olgularda demir replasmanı, semptomların hafiflemesinde etkili ve güvenli bir

başlangıç yaklaşımı olarak önerilmektedir. Farmakolojik tedavide dopamin agonistleri ve alfa-2-delta ligandları (gabapentin, pregabalin) yaygın olarak kullanılmakta; ancak yaşlı bireylerde sedasyon, denge bozukluğu ve kognitif yan etkiler açısından dikkatli doz titrasyonu ve yakın klinik izlem gerektirmektedir (Allen et al., 2018).

- **Periyodik Bacak Hareketleri (PLMS) Yönetimi:** Periyodik bacak hareketleri, sıklıkla RLS ile birlikte görülmekle birlikte, bağımsız olarak da uyku mimarisini fragmente edebilen ve gündüz fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilen bir durumdur. PLMS tedavi gereksinimi, hareketlerin sıklığı, uyku bütünlüğü üzerindeki etkisi ve gündüz semptomlarının varlığına göre bireysel olarak değerlendirilmelidir. Klinik olarak anlamlı olgularda dopaminergik ajanlar ve gabapentinoidler tercih edilebilmekte; ancak yaşlı bireylerde sedasyon, postüral instabilite ve kognitif yan etkiler açısından yakın izlem büyük önem taşımaktadır (Ferré et al., 2019).

Genel olarak OUA ve uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tedavisinde başarı, yalnızca polisomnografik parametrelerdeki iyileşme ile değil; gündüz uyanıklık düzeyi, bilişsel işlevler, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi gibi hasta merkezli sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu bütüncül yaklaşım, tedaviye uyumu artırmakta ve uzun dönem klinik faydanın sürdürülebilirliğini desteklemektedir (Ramar et al., 2015).

4.4. Multidisipliner ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının etkin yönetimi, tek bir disiplinin sınırları içinde ele alındığında çoğu zaman yetersiz kalmakta; heterojen klinik özellikler, çoklu komorbiditeler ve bireyler arası biyolojik ve işlevsel farklılıklar nedeniyle multidisipliner ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Geriatrik popülasyonda uyku bozukluklarının sıklıkla nörolojik, psikiyatrik, kardiyopulmoner ve metabolik hastalıklarla iç içe seyretmesi, tanı ve tedavi süreçlerinin farklı uzmanlık alanlarının eşgüdümü ile planlanmasını gerektirmektedir (Videnovic & Zee, 2015).

- **Multidisipliner Klinik İş Birliği:** Etkili bir tedavi çerçevesi; geriatri, nöroloji, psikiyatri, göğüs hastalıkları ve uyku tıbbı başta olmak üzere, gerektiğinde endokrinoloji ve rehabilitasyon disiplinlerinin ortak değerlendirmesini içermelidir. Bu tür bir iş birliği, özellikle obstrüktif uyku apnesi, REM uykusu davranış bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozukluklarının birlikte görüldüğü karmaşık olgularda tanınan doğruluğu artırmakta ve tedaviye yanıtı güçlendirmektedir. Multidisipliner yaklaşımların, hastane yatış oranlarını azalttığı ve uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (Ramar et al., 2015).

- **Bireyselleştirilmiş Tedavi Planlaması:** Yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının tedavisi, kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş, bilişsel durum, fonksiyonel kapasite ve yaşam beklentisi dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Aynı tanıya sahip bireylerde dahi semptom yükü, tedaviye tolerans ve öncelikli hedefler önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle tedavi planları; bireyin günlük yaşam aktiviteleri, düşme riski, sosyal destek düzeyi ve bakım ortamı göz önünde bulundurularak esnek ve dinamik bir biçimde yapılandırılmalıdır (American Geriatrics Society, 2019).
- **Bilişsel Durum ve Güvenlik Odaklı Yaklaşım:** Bilişsel bozulma veya demansın eşlik ettiği yaşlı bireylerde, tedavi seçimleri güvenlik önceliği temel alınarak yapılmalıdır. Sedatif ilaçların kognitif yan etkileri, delirium riski ve düşmelere katkısı dikkatle değerlendirilerek mümkün olduğunca farmakolojik olmayan yaklaşımlar tercih edilmelidir. Ayrıca tedaviye uyumun ve günlük uygulamaların sürdürülebilirliğinin sağlanmasında bakım verenlerin sürece aktif olarak dâhil edilmesi, geriatrik bakımın temel unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir (Livingston et al., 2020).
- **Yaşam Ortamı ve Sosyal Faktörlerin Entegrasyonu:** Yaşlı bireylerin yaşadığı fiziksel ve sosyal çevre, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle kurumsal bakım ortamlarında yetersiz ışık maruziyeti, düzensiz günlük rutinler ve gece bakım uygulamaları sirkadiyen ritmi olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle çevresel düzenlemeler, zamanlanmış ışık maruziyeti, gündüz fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi ve sosyal etkileşimlerin artırılması, tedavi planının ayrılmaz bileşenleri olarak ele alınmalıdır (Hood & Amir, 2017).
- **Hasta Merkezli Sonuçların İzlenmesi:** Multidisipliner ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların başarısı, yalnızca polisomnografik ölçümler veya objektif uyku parametreleri ile değil; yaşam kalitesi, gündüz fonksiyonları, bilişsel performans ve bireyin öznel iyilik hâli gibi hasta merkezli sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu kapsamlı izlem, tedavi stratejilerinin bireyin gereksinimlerine göre dinamik olarak güncellenmesine ve uzun dönem klinik faydanın sürdürülebilirliğine olanak tanımaktadır (Buysse, 2014).

5. GENEL SONUÇ VE KLİNİK ÖNERİLER

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan uyku bozuklukları, yalnızca uyku mimarisinde gözlenen niceliksel değişimlerin bir sonucu olmayıp; nörofizyolojik, endokrin ve sirkadiyen sistemlerde meydana gelen çok katmanlı biyolojik dönüşümlerin klinik bir yansımasıdır. Bu bozukluklar, yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerden kardiyometabolik sağlığa, psikiyatrik durumdan fonksiyonel kapasiteye kadar uzanan geniş bir etki alanına sahiptir. Güncel bilimsel kanıtlar, uyku bozukluklarının geriatrik popülasyonda morbidite ve mortalite riskini artıran, erken tanı ve müdahale gerektiren temel sağlık sorunları arasında yer aldığını açık biçimde ortaya koymaktadır (Gooneratne & Vitiello, 2014; Mander et al., 2017).

Bu bölümde ele alınan bulgular, yaşlı bireylerde görülen uyku sorunlarının “kaçınılmaz yaşlanma belirtileri” olarak normalleştirilmemesi gerektiğini güçlü biçimde vurgulamaktadır. Aksine insomni, obstrüktif uyku apnesi, REM uykusu davranış bozukluğu ve sirkadiyen ritim uyku bozuklukları gibi klinik tabloların, altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilerek sistematik ve bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle REM uykusu davranış bozukluğunun Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans gibi nörodejeneratif hastalıklar için prodromal bir belirteç olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, uyku değerlendirmesi geriatrik bakımın ayrılmaz ve vazgeçilmez bir bileşeni hâline gelmektedir (Postuma et al., 2019).

Tedavi ve yönetim yaklaşımları açısından değerlendirildiğinde, yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının etkin kontrolü; farmakolojik olmayan müdahalelerin temel alındığı, farmakolojik tedavilerin ise dikkatle seçildiği, sınırlı ve bireyselleştirilmiş biçimde uygulandığı bir stratejiyi gerektirmektedir. Bilişsel davranışçı terapi, uyku hijyeni düzenlemeleri ve sirkadiyen yeniden senkronizasyonu hedefleyen ışık temelli müdahaleler, hem etkinlik hem de güvenlik açısından birinci basamak yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır (Riemann et al., 2017; Trauer et al., 2015). Farmakolojik tedaviler ise polifarmasi, düşme riski ve bilişsel yan etkiler nedeniyle yalnızca seçilmiş olgularda, en düşük etkili dozda ve yakın klinik izlem altında kullanılmalıdır (American Geriatrics Society, 2019).

Klinik uygulamada en yüksek ve sürdürülebilir faydanın, multidisipliner ve kişiselleştirilmiş bakım modelleri ile elde edildiği görülmektedir. Geriatri, nöroloji, psikiyatri, göğüs hastalıkları ve uyku tıbbı disiplinlerinin eşgüdüm içinde çalışması; bilişsel durum, fonksiyonel kapasite, yaşam ortamı ve sosyal destek düzeyinin tedavi planına entegre edilmesi, tedaviye uyumu ve uzun dönem klinik sonuçları belirgin biçimde iyileştirmektedir (Videnovic & Zee, 2015; Livingston et al., 2020).

Sonuç olarak, yaşlı bireylerde uyku bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimi, sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi açısından temel bir klinik ve halk

sağlığı önceliği olarak ele alınmalıdır. Uyku sağlığının korunmasına yönelik erken tarama, bütüncül değerlendirme ve kanıta dayalı müdahaleler, yalnızca uyku kalitesini değil; bilişsel dayanıklılığı, fonksiyonel bağımsızlığı ve genel yaşam kalitesini de güçlendirme potansiyeline sahiptir. Bu perspektif, geriatrik bakımda uyku sağlığının merkezi rolünü vurgulayan bütüncül bir yaklaşımın gerekliliğini açık biçimde ortaya koymaktadır (Buysse, 2014).

Klinik Uygulama İçin Temel Öneriler

- Yaşlı bireylerde uyku yakınmaları, rutin geriatrik değerlendirmenin standart bir bileşeni olarak sistematik biçimde sorgulanmalıdır.
- Farmakolojik olmayan müdahaleler, her zaman birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak tercih edilmelidir.
- Farmakolojik tedavilerde “en düşük etkili doz–en kısa süre” ilkesi benimsenmeli ve yakın klinik izlem sağlanmalıdır.
- REM uykusu davranış bozukluğu ve belirgin sirkadiyen ritim bozukluğu saptanan bireylerde nörolojik izlem ihmal edilmemelidir.
- Tedavi başarısı, yalnızca uykuya ilişkin objektif parametrelerle değil; yaşam kalitesi, bilişsel işlevler ve fonksiyonel sonuçlar ile birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Allen, R. P., Picchietti, D. L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W. G., Walters, A. S., Winkelman, J. W., ... & International Restless Legs Syndrome Study Group. (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine*, 15(8), 860-873.
- American Academy of Sleep Medicine. (2021). International classification of sleep disorders (3rd ed.). American Academy of Sleep Medicine.
- American Geriatrics Society. (2019). AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
- Buysse, D. J. (2014). Sleep health: Can we define it? Does it matter? *Sleep*, 37(1), 9–17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
- Callahan, C. M., & Wolinsky, F. D. (1995). Hospitalization for major depression among older Americans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 50(4), M196-M202.
- Espiritu, J. R. (2008). Aging-related sleep changes. *Clinical Geriatrics*, 16(2), 21–26.
- Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: Melatonin for sleep disorders. *PLOS ONE*, 8(5), e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- Ferré, S., Garcia-Borreguero, D., Allen, R. P., & Earley, C. J. (2019). New insights into the neurobiology of restless legs syndrome. *The Neuroscientist*, 25(2), 113–125. <https://doi.org/10.1177/1073858418791763>.
- Gooneratne, N. S., & Vitiello, M. V. (2014). Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 591.
- Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A., & Busto, U. E. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331(7526), 1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.38623.768588.47>.
- Gupta, A., Quan, S. F., Oldenburg, O., Malhotra, A., & Sharma, S. (2018). Sleep-disordered breathing in hospitalized patients with congestive heart failure: a concise review and proposed algorithm. *Heart failure reviews*, 23(5), 701–709.
- Hood, S., & Amir, S. (2017). The aging clock: Circadian rhythms and later life. *Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 437–446. <https://doi.org/10.1172/JCI90328>.

- Högl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration—An update. *Nature Reviews Neurology*, 14(1), 40–55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>.
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2021). The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 20(4), 318–329. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00020-1).
- Irish, L. A., Kline, C. E., Gunn, H. E., Buysse, D. J., & Hall, M. H. (2015). The role of sleep hygiene in promoting public health. *Sleep Medicine Reviews*, 22, 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.10.001>.
- Irwin, M. R., & Vitiello, M. V. (2019). Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer’s disease dementia. *The Lancet Neurology*, 18(3), 296–306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30450-2).
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *Journal of Physiology*, 549(3), 945–952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>.
- Lévy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbé, F., McEvoy, R. D., Somers, V. K., ... Pepin, J. L. (2015). Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, Article 15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446.
- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>.
- McMillan, A., Bratton, D. J., Faria, R., Laskawiec-Szkonter, M., Griffin, S. C., Davies, R. J. O., & Stradling, J. R. (2014). Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnea. *Thorax*, 69(7), 655–662. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204613>.
- Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. (1994). Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *American Journal of Psychiatry*, 151(8):1172–80.
- Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., et al. (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 84(19), 1964–1971. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001566>.
- Pennestri, M. H., Montplaisir, J., Colombo, R., Lavigne, G., & Lanfranchi, P. A. (2007). Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 68(15), 1213–1218.
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., ... Berg, D. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM

- sleep behaviour disorder: A multicentre study. *The Lancet Neurology*, 18(5), 443–453. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30075-3)
- Ramar, K., Dort, L. C., Katz, S. G., Lettieri, C. J., Harrod, C. G., Thomas, S. M., & Chervin, R. D. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(7), 773–827. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858>.
- Raphelson, J. R., Fuentes, A. L., Holloway, B., & Malhotra, A. (2025). Obstructive sleep apnea endophenotypes. *Sleep Science*, 18(01), e109-e113.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., et al. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, cognition, and normal aging: Integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspectives on Psychological Science*, 10(1), 97–137. <https://doi.org/10.1177/1745691614556680>.
- Trauer, J. M., Qian, M. Y., Doyle, J. S., Rajaratnam, S. M. W., & Cunningham, D. (2015). Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163(3), 191–204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>.
- Videnovic, A., & Zee, P. C. (2015). Consequences of circadian disruption on neurologic health. *Sleep Medicine Clinics*, 10(4), 469–480. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.004>.
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., et al. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia. *JAMA*, 306(6), 613–619. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1115>.
- Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 168–197. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x>
- Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., ... Walker, M. P. (2020). Sleep as a potential biomarker of tau and β -amyloid burden in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 40(4), 771–782. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>.
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology*, 175(16), 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>.

BÖLÜM 10

Balıklarda *Aeromonas salmonicida* ve *Aeromona hydrophila* Enfeksiyonları

Belgin Sırıken¹

¹ Prof. Dr., Department of Aquatic Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, ORCID:0000-0002-5793-1792

1. GİRİŞ

Aeromonas cinsi bakteriler, su ve gıda yoluyla bulaşabilen, potansiyel olarak virölans özelliklere sahip Gram-negatif mikroorganizmalardır. Bu bakteriler spor oluşturmayan, fakültatif anaerobik, 1–3 µm boyutlarında çubuk şeklinde, katalaz ve oksidaz pozitif, polar flagellalı ve genellikle glukozu fermente edebilen bir yapıya sahiptir. Bergey's Sistematik Bakteriyoloji El Kitabı'nın güncel baskısına göre *Aeromonas* cinsinin taksonomik sınıflandırılması; *Bacteria*, *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Aeromonadales* ve *Aeromonadaceae* şeklindedir (Pridgeon ve Abeyta, 2013).

Aeromonas türlerinin sayısı farklı kaynaklarda değişiklik göstermekle birlikte, *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* (LPSN)'e göre 2025 yılı itibarıyla valide edilmiş 34 *Aeromonas* türü bulunmaktadır (Tablo 1). Sinonimler dâhil edildiğinde geçerli şekilde yayımlanmış alt takson sayısı 39, toplam alt takson sayısı ise 49 olarak bildirilmektedir (LPSN, 2025). *Aeromonas* türleri için optimum gelişme koşulları genellikle 30 °C sıcaklık, pH 7–9 aralığı ve yaklaşık 0,99 su aktivitesi (aw) olarak tanımlanmaktadır (United States Environmental Protection Agency, 2006).

Aeromonas cinsi bakteriler sucul ekosistemlerde yaygın olarak bulunmakta ve balıklarda önemli bakteriyel hastalıklara neden olan fırsatçı patojenler arasında yer almaktadır. Bu cins, sıcaklık gereksinimleri ve hareketlilik özellikleri temel alınarak iki ana gruba ayrılmaktadır: hareketsiz *Aeromonas salmonicida* ve hareketli *Aeromonas hydrophila* grubu bakteriler (Holt ve ark., 1998; Palumbo ve ark., 1992).

Tablo 1. LPSN'e göre valide olmuş *Aeromonas* türleri (n=34) (LPSN, 2025)

<i>Aeromonas</i> tür adı	<i>Aeromonas</i> tür adı	<i>Aeromonas</i> tür adı
<i>A. allosaccharophila</i>	<i>A. fluvialis</i>	<i>A. rivipollensis</i>
<i>A. aquatica</i>	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. rivuli</i>
<i>A. australiensis</i>	<i>A. ichthiosmia</i>	<i>A. salmonicida</i>
<i>A. bestiarum</i>	<i>A. ichthyocola</i>	<i>A. sanarellii</i>
<i>A. bivalvium</i>	<i>A. jandaei</i>	<i>A. schubertii</i>
<i>A. caviae</i>	<i>A. lacus</i>	<i>A. simiae</i>
<i>A. dhakensis</i>	<i>A. lusitana</i>	<i>A. sobria</i>
<i>A. diversa</i>	<i>Aeromonas media</i>	<i>A. taiwanensis</i>
<i>A. encheleia</i>	<i>A. molluscorum</i>	<i>A. tecta</i>
<i>A. enteropelogenes</i>	<i>A. mytilicola</i>	<i>A. veronii</i>
<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. piscicola</i>	
<i>A. finlandensis</i>	<i>A. popoffii</i>	

1.2. Balıklarda *Aeromonas* Enfeksiyonları

Hareketsiz *Aeromonas* grubu olan *Aeromonas salmonicida*, 37 °C’de gelişemeyen, psikrofilik özellik gösteren bir bakteri olup özellikle salmonid balıklarda yüksek mortalite ile seyreden furunkulozis hastalığının etkenidir. Buna karşılık *Aeromonas hydrophila* grubu bakteriler hareketli olup 37 °C’de gelişebilme yeteneğine sahiptir ve bu nedenle literatürde hareketli (motil) veya mezofilik *Aeromonas*’lar olarak adlandırılmaktadır (Holt ve ark., 1994).

Hareketli *Aeromonas* grubu içerisinde yaklaşık on tür bulunmakla birlikte, balık hastalıkları açısından en sık rapor edilen türler *A. hydrophila*, *A. caviae* ve *A. sobria*’dır. Ayrıca *A. veronii* ve *A. media* da Hareketli *Aeromonas* Septisemisi (MAS) etkenleri arasında yer almaktadır. Bu türler arasında en yaygın ve en virülen tür olarak *A. hydrophila* öne çıkmaktadır (Palumbo ve ark., 1992; Austin & Austin, 2016).

Motil *Aeromonas* türleri +4 °C ile 42 °C arasında gelişebilme yeteneğine sahiptir. Bu bakteriler genellikle lesitinaz, amilaz, proteaz, fosfolipaz, DNaz ve fosfataz aktiviteleri açısından pozitifdir. Ayrıca sodyum klorür içermeyen Nutrient Broth ortamında gelişebilmekte ve nişasta, glukoz, trehaloz, fruktoz, galaktoz ve dekstrin gibi çeşitli karbonhidratları metabolize edebilmektedir (Holt ve ark., 1998; Palumbo ve ark., 1992).

Aeromonas hydrophila esas olarak sucul ortamlarda yaşayan bir bakteri olarak kabul edilmekle birlikte, kuşlar, evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanları dâhil olmak üzere farklı hayvan gruplarından da izole edilebilmektedir. Bu durum, *Aeromonas* enfeksiyonlarının çevresel, veteriner ve halk sağlığı açısından önemini ortaya koymaktadır (Mazurkiewicz ve ark., 1981; Biscardi ve ark., 2002).

Balıklarda hareketsiz *Aeromonas*’lar furunkulozise, hareketli *Aeromonas*’lar ise septisemiye (MAS) neden olmaktadır. Furunkulozis hastalığının etkeni *Aeromonas salmonicida* iken, Hareketli *Aeromonas* Septisemisi’nin başlıca etkenleri *A. hydrophila*, *A. sobria* ve *A. caviae*’dır. Ayrıca *A. veronii* ve *A. media* da MAS etkenleri arasında yer almaktadır (Austin & Austin, 2016).

Aeromonas türlerinin patojenitesi çok faktörlü olup konak hücre invazyonu; virülans genleri (*alt*, *ast*, *act*, *aerA* ve *hlyA*), flagellin yapısal proteinlerini (*flaA* ve *flaB*) ve Tip III sekresyon sisteminin bileşenlerini kodlayan genlerin ekspresyonu ile yakından ilişkilidir. Bu virülans mekanizmaları enfeksiyonun şiddetini, klinik seyri ve mortalite oranlarını doğrudan etkilemektedir (Heo, 2020; Meng ve ark., 2020).

Fonksiyonlarına göre *A. salmonicida* virülans faktörleri; ekzotoksinler, ekstraselüler enzimler, A-tabaka (A-layer) proteini, sekresyon sistemleri, demir iyonu alım sistemleri, ilaç direnç genleri ve quorum sensing (hücrel iletişim) sistemleri olmak üzere yedi ana grupta sınıflandırılmaktadır (Reith ve ark., 2008).

Aeromonas türlerinin çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık profilleri iyi tanımlanmış ve belgelenmiştir (Yücel ve ark., 2005). *Aeromonas* suşlarının çoğu kloramfenikol, aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklin, sefepim, siprofloksasin, amikasin, doksisisiklin, seftazidim, streptomisin, sülfametoksazol/trimetoprim ve ikinci ve üçüncü nesil sefalosporinlere duyarlıdır (Ali ve ark., 2014; Deng ve ark., 2013). Buna karşın, pek çok *Aeromonas* suşunun penisilinler, ko-trimoksazol, karbenisilin, vankomisin, ampisilin, eritromisin, amoksisilin, klindamisin, tikarsilin ve gentamisine dirençli olduğu bildirilmektedir (Ali ve ark., 2014) **1.2.1. *Aeromonas salmonicida*: Sınıflandırma, Tarihçe ve Akuakültürde Önemi**

Aeromonas salmonicida, *Aeromonadaceae* ailesine ait, Gram-negatif, kısa basil formunda, hareketsiz ve çoğunlukla psikrofilik özellik gösteren bir balık patojenidir. Tatlı su, acı su ve denizel ortamlarda yaygın olarak bulunan bu bakteri, özellikle salmonid balıklarda ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açmaktadır (Charette, 2021). Güncel taksonomik sınıflandırmaya göre *A. salmonicida*; *subsp. salmonicida*, *achromogenes*, *masoucida*, *smithia* ve *pectinolytica* olmak üzere beş alt türden oluşmaktadır (Pavan ve ark., 2000; Dallaire-Dufresne ve ark., 2014).

Alt türler arasında özellikle lipopolisakkarit (LPS) dış çekirdek yapıları bakımından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. *Aeromonas salmonicida subsp. salmonicida*, *masoucida* ve *smithia* benzer LPS profilleri sergilerken, *subsp. achromogenes* Gal kalıntısını içermemekte, *subsp. pectinolytica* ise LPS çekirdek yapısı bakımından *Aeromonas hydrophila*'ya benzerlik göstermektedir. Bu yapısal farklılıkların, konak adaptasyonu ve virülens özellikleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Merino ve Tomás, 2016).

Salmonid balıklardan izole edilen *A. salmonicida subsp. salmonicida* suşları “tipik” olarak tanımlanırken, diğer alt türlere ait ve çoğunlukla salmonid dışı balıklardan veya çevresel örneklerden elde edilen izolatlar “atipik *A. salmonicida*” olarak sınıflandırılmaktadır (Wiklund ve Dalsgaard, 1998; Cipriano ve Bullock, 2001). Sıcaklık gereksinimleri açısından bakıldığında, ilk dört alt tür strikt psikrofilik özellik gösterirken, *subsp. pectinolytica* 37 °C’de gelişebilen mezofilik bir alt tür olup memeli ve kuşlarda enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahiptir (Ruppé ve ark., 2017; Vincent ve Charette, 2022). Bununla birlikte, transpozon aracılı mutasyonlar sonucu psikrofilik ve mezofilik özellikler arasında dönüşüm olabileceği bildirilmiştir (Chu ve ark., 1995).

Virülensle ilişkili *vapA* (A-layer) genindeki nükleotid varyasyonlarına dayalı tiplenme yaklaşımları önerilmiş olsa da bu genin genetik kararsızlığı ve transpozisyonlara yatkınlığı nedeniyle sınıflandırmadaki güvenilirliği sınırlıdır (Lund ve Mikkelsen, 2004; Gulla ve ark., 2016). Günümüzde artan genomik veriler, *A. salmonicida*'nın tür içi çeşitliliğinin sanılandan daha fazla olduğunu

ortaya koymakta ve mevcut sınıflandırmanın ilerleyen dönemde yeniden düzenlenebileceğini göstermektedir (Vincent ve ark., 2016).

1.2.1.1.Tarihçe ve Hastalık Terminolojisi

Aeromonas salmonicida, balık patojenleri arasında en uzun süredir bilinen etkenlerden biridir ve ilk kez 1894 yılında Emmerich ve Weibel tarafından Baviera'daki bir kahverengi alabalık kuluçkahanesinde tanımlanmıştır. Enfekte balıklarda görülen, ilerleyen evrelerde ülseratif hâl alan furunkül benzeri lezyonlar nedeniyle hastalık “furunkülozis” olarak adlandırılmıştır (Emmerich ve Weibel, 1894).

XX. yüzyılın başlarında etken *Bacterium salmonicida* ve *Bacillus salmonicida* isimleriyle anılmış, daha sonra *Aeromonas salmonicida* olarak yeniden sınıflandırılmıştır (Griffin ve ark., 1953). Başlangıçta izolatların homojen olduğu kabul edilse de ilerleyen yıllarda biyolojik ve biyokimyasal farklılıklar gösteren suşların tanımlanmasıyla birlikte tipik ve atipik *A. salmonicida* ayrımı yapılmıştır (Smith, 1963; McCarthy, 1977).

Taksonomik gelişmelere paralel olarak, hastalık terminolojisi de yeniden değerlendirilmiştir. “Furunkülozis” teriminin yalnızca *A. salmonicida subsp. salmonicida*'nın salmonid balıklarda oluşturduğu enfeksiyonlar için kullanılması gerektiği görüşü zamanla genel kabul görmüştür (McCarthy ve Roberts, 1980; Wiklund ve Dalsgaard, 1998). Salmonid olmayan balıklarda atipik izolatların neden olduğu enfeksiyonların artan sıklıkta rapor edilmesi, bu ayrımın önemini daha da pekiştirmiştir (Hirvelä-Koski, 2005).

1.2.1.2. Akuakültürde Önemi ve Güncel Durum

Aeromonas salmonicida, yabani ve kültür balıklarında geniş bir konak yelpazesine sahip olup enfeksiyonlar farklı sucul ekosistemlerde görülebilmektedir. Salmonidler furunkülozise en duyarlı grup olarak kabul edilmekte; özellikle Atlantik somonu (*Salmo salar*) ve alabalık türlerinde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (McCarthy ve Roberts, 1980). Gökkuşaklı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ise nispeten daha dirençli olarak tanımlanmaktadır.

Furunkülozis, dünya genelinde akuakültürde ciddi ekonomik kayıplara neden olan, ubiquitous bir hastalıktır. Antibiyotik kullanımına bağlı direnç gelişimi ve nadir de olsa insanlarda bildirilen fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle *A. salmonicida*, Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı kapsamında değerlendirilmesi gereken patojenler arasında yer almaktadır (Lamy ve ark., 2022). Ayrıca su sıcaklıklarındaki artış ve yetiştirme süresinin uzaması gibi çevresel ve üretimsel değişikliklerin, hastalığın sıklığını ve ekonomik etkisini artırdığı bildirilmektedir (Rostang ve ark., 2025).

Balıklarda furunkülozis iki formda görülür.

Tipik Furunkülozis: *Aeromonas salmonicida* balıklarda “furunkulozis” adı verilen bakteriyal bir septisemi etyolojik ajanıdır (Bernoth 1997; Hiney and Oliver, 1999). İlk kez 1894 yılında Almanya’da Brown troutlardan (Kahverengi alabalık-*Salmo trutta*) izole edilmiştir. Hastalık salmonid ve sazan, levrek, somon gibi diğer balıklarda da görülür. Sıcaklık artışı, O₂ azlığı, su kirliliği enfeksiyon riskini artırır. Gökkuşağı alabalıkları ise bu hastalığa dirençlidir (Austin, and Austin, 2012; Beaz and Jos, 2012; Menanteau-Ledouble ve ark., 2016; Godoy ve ark., 2024).

Hareketsiz *Aeromonas*’lardan *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* salmonid balıklarının spesifik patojeni olup sağlıklı balıklarda çok düşük düzeylerde (LD₅₀ <10 kob intraperitoneal enjeksiyon) furunkülozis hastalığa neden olur (Daly et al., 2007). Bergey's Manual Sitematik Bakteriyoloji (Martin-Carnahan and Joeph, 2005) *A. salmonicida*’yı *A. salmonicida*, *A. achromogenes*, *A. masoucida*, *A. smithia*, ve *A. pectinolytica* olmak üzere 5 alt türü bulunmaktadır (Austin et al., 1989; Kimura, 1969a, 1969b; Mccarthy, 1975; Smith, 1963; Pavan, 2000). Özellikle salmonidleri ve alabalıkları etkilediğinden su ürünleri yetiştiriciliğinde önemli bir endişe kaynağıdır. Bakteri intrasellülerdir ve bu nedenle enfeksiyondan sonra bazı konakçı bağışıklık savunmalarından kaçınabilir. Enfeksiyon sırasında bakteri, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabilecek hücre dışı toksinler üretir (Australian Government, 2020). Günümüzde pek çok laboratuvarcı *A. salmonicida* subsp. *salmonicida*’yı “tipik” ve diğer türleri ise “atipik” olarak sınıflandırmaktadır. Atipik türler için konakçılar salmonidler kadar salmonid olmayan balıklar da konakçı olabilir (Wiklund and Dalsgaard, 1998). DNA ilişkili temelinde, insanlarda *A. salmonicida* mezofilik, hareketli gruplar da dahildir (Martin-Carnahan and Joeph, 2005). Pigment üretimi, koloni büyüklüğü, büyüme oranı, hemoliz, sükröz fermentasyonu gibi morfolojik ve biyokimyasal farklılıklar tipik ve atipik olanları ayırt etmede kullanılır (Wiklund and Dalsgaard, 1998; Austin et al., 1998; Bohm et al., 1986; Dalsgaard et al., 1998). *A. salmonicida* subsp. *salmonicida* (tipik) izolatlar kanlı agarda, kahverengi diffuze olabilen pigment üretimine sahip büyük koloniler şeklinde iyi ürer (Martin-Carnahan and Joeph, 2005). Dizi analizi gen temelinde veya karbonhidrat temelli biyokimyasal analizler *A. salmonicida* alt türler ve ilişkili türlerin kompleks taksonomi ve sınıflandırılmasında daha iyi sonuçlar verebilir (Martinez-Murcia ve ark., 2005; Nash ve ark., 2006; Wang et al., 2007).

Bu hastalıkta yatay bulaşma, balıkların su kolonundaki bakteri ile temas etmesi veya fekal-oral yolla enfekte olmasıyla suda meydana gelir. Bu bakteri kuluçkahanelere kuşlar gibi vektörler veya bakteriyi doğadan kuluçkahanelere getirebilecek diğer yollarla sokulabilir. Bakterinin daha önce enfekte olmuş balıklarda varlığını sürdürdüğüne ve balıkların bir enfeksiyonu temizledikten sonra bakterinin "taşıyıcısı" haline geldiğine inanılmaktadır. Bulaşma ayrıca kuşlar, diğer vahşi yaşam ve kötü biyogüvenlik uygulamaları gibi vektörlerle de

gerçekleşebilir. Eylül 2013'te Pequest Alabalık Kuluçkahanesi'nde furunkulozis rapor edilmiştir. Hastalık Kahverengi ve Dere Alabalıklarını etkilemiştir (Office of Fish and Wildlife Health and Forensics).

Hastalık akut, subakut ve kronik şeklinde seyreder. Akut formda belirti görülmeksizin 2-3 gün içinde ölümler sonuçlanır. Durgunluk, hafif ekzoftalmus, vücut yüzeyinde hemorajiler şeklinde hastalık belirtileri görülür. Furunküller genelde büyük balıklarda kronik seyirlerde ortaya çıkar, furunküllerin açılmasıyla ülserler şekillenir.

Çiftlik, tank veya havuz düzeyinde hastalık belirtileri şunlardır:

- Ani ölüm,
- Nadiren hafif ekzoftalmus (patlak göz),
- Hastalığın perakut formundaki genç balıklarda genellikle klinik belirti görülmez,
- Akut fronküzozlu büyüyen balıklarda hastalığın ilk klinik belirtilerinden sonraki günler içinde ölüm,
- Yüksek ölüm oranı,
- Uyuşuk yüzme veya yüzeyin hemen altında yüzme,
- İştah kaybı ve
- Solunum sıkıntısı ve salgından hemen önce sudan atlamadır.

Patolojik belirtiler şunlardır:

- Nekropsi de deri ve/veya kası içeren ve krater lezyonlarına ilerleyen furunküller (genellikle yetişkin somonlarda subakut veya kronik faz ile sınırlıdır)
- Deri, ağız ve yüzgeç tabanlarında (çoğunlukla çift yüzgeçlerde) kanamalar,
- Vücut renginde koyulaşma ve solungaçlarda solukluk
- Burun ve/veya ventten kanlı akıntı
- Egzoftalmi (patlak göz)
- Kas ve iç organlarda kanamalar
- Dalakta büyüme ve karaciğerde fokal nekroz
- Midenin mukusla dolması, kan ve dökülmüş epitel hücreleri
- Tıkanmış bağırsak
- Deride koyulaşma dışında herhangi bir klinik belirti olmadan ölüm (sadece yavru somonlarda perakut enfeksiyonlarda görülür) (Australian Government, 2020).

2)Atipik Frunkülozis

Atipik frunküloz, atipik *Aeromonas salmonicida* suşlarının heterojen bir grubunun neden olduğu salmonid ve diğer çeşitli balık türlerinin yetiştiriciliğinin bir sorunu olarak karşımıza çıkar.

A. salmonicida'nın *A.masoucida*, *A.achromogenes* ve *A.smithia* gibi atipik suşları salmonid olmayan ve sıcak su balıklarında atipik frunküloz olarak bilinen bir varyanta neden olabilmesine rağmen, *A. salmonicida* alt türü salmonidlerde frunkülozun klasik etkenini temsil etmektedir (Austin and Austin, 2012; Beaz, and Jos, 2012; Menanteau-Ledouble et al., 2016). Özellikle, *A. salmonicida*'nın bilinen alt türleri arasında, *A. salmonicida pectinolytica*'nın 35 °C 'yi aşan sıcaklıklarda ürettiği gözlemlenmiştir (Pavan et al., 2000), diğer alt türler ise daha düşük sıcaklıklarda üreme yeteneği ile sınırlıdır. Ayrıca, birkaç mezofilik suş da tanımlanmıştır. Örneğin başlangıçta 30 °C'de geri kazanılan A527 suşu hem 18 °C hem de 37 °C 'de iyi ürer (Vincent et al., 2017).

Atipik furunküloz, salmonidlerde sistemik bakteriyel hastalığa neden olur. Karakteristik lezyonlarla sonuçlanan hızlı ve minimal semptomatik perakut vakalar ve yüksek mortalite ve yaygın doku hasarına yol açan akut furunküloz şeklinde kendini gösterir. Enfeksiyon böbrek, solungaç, dalak, miyokard, karaciğer ve diğer iç yapılar dahil olmak üzere hayati öneme sahip organları etkileyerek kanama ve nekroza neden olur. Dış bakıda hastalık, diğer semptomların yanı sıra deri ülserleri ve kas kaviteleriyle karakterize edilir. Dahili olarak, atipik frunküloz perirenal hemorajileri ve visseral yağda hemorajileri içerir. Histolojik olarak karaciğer, böbrekler ve kalp gibi çeşitli organlarda bakteri kolonileri görülebilir (Gudmundsdottir ve ark., 2017; Cipriano ve ark., 2011). Godoy ve ark. (2024) yaptıkları çalışmalarında, 297 Atlantik salmonunda gözlenen atipik frunküloz olgularında mide ve barsakların boş olmasını tüm balıklarda gözlemlenmiştir. Balıkların yarısında dalakta büyüme, %40'ında solungaçlarda solgunluk, %30-%35 oranlarında karaciğerde solgunluk, anal kanamalar, hepatik hemoraji ve perirenal hemorajiler görülmüştür. Balıkların %20-25 arasında ise gözlerde ve hava keselerinde ve pilörik sekalarında hemorajiler, ekzoftalmus, hepatomegali, balıkların %10-20'sinde ise deride hemoraji, kaslarda kavernler, deride ülser, yüzgeçlerinde hemorajiler görülmüştür.

Şili deniz suyunda kültüre alınan Atlantik salmonunda (*S. salar*) ilk atipik frunküloz raporu 2000 yılında tanımlanmıştır (Bravo, 2000). Daha sonra, atipik furunküloz haliç, deniz ve tatlı su somon çiftliklerinde hızla yayılmıştır (Bravo, 2000; Godey et al., 2016). Yapılan bir çalışmada, 2001 yılında, Atlantik somonuna inaktive edilmiş atipik *A. salmonicida* 'ya karşı geliştirilen aşılari intraperitoneal yolla balıklara enjekte edilmiş ve aşılama sonucu balıklarda hastalık prevalansında düşüş gözlemlenmiştir (Bravo and Midtlyng, 2007). Atlantik somonunun tatlı su evresinde bulaşıcı nedenlere bağlı toplam ölümler arasında atipik frunküloz (atipik *A. salmonicida*) insidansı 2020 ve 2021

yıllarında bildirilen %0,1'den daha az iken 2022 yılında bildirilen %2,5 orandan daha yüksek orana yükselmiştir (SERNAPESCA, 2022). Bu nedenle, bu form eski bulaşıcı hastalıkların yeniden aktive olmasına veya yeni salgınlara işaret eden ve önemli etkileri olan yeniden ortaya çıkan bir enfeksiyon olarak kabul edilmektedir (Löscher ve ark., 2009). Salmonidlerin atipik furunkülozisine karşı aşılar mevcuttur, ancak bunların etkinliği enfektif suşun özelliklerine bağlıdır. Salmonid olmayan balıklar için aşılar şu anda ticari olarak mevcut değildir. Somon balığı için furunküloz aşıları, bazı atipik *A. salmonicida* enfeksiyonlarına karşı ve sadece bazı balık türlerinde çapraz korumaya neden olabilir.

1.2.1.3. Furunkülozisin Kontrolü ve Tedavi Yaklaşımları

Furunkülozisin kontrolü temel olarak profilaktik aşılama ve antimikrobiyal tedavi uygulamalarına dayanmaktadır. Aşılama, hastalığın insidansını ve klinik şiddetini azaltmada etkili olmakla birlikte; enjeksiyon uygulamalarının iş gücü gerektirmesi, küçük balıklarda uygulama zorlukları ve bağışıklığın zamanla azalabilmesi gibi sınırlamalara sahiptir. Ayrıca çevresel stres faktörleri ve su sıcaklığı, aşılama sonrası gelişen immün yanıtın etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Moreau ve ark., 2024).

Gudmundsdóttir ve Björnsdóttir (2007)'de salmonidlerin atipik furunkülozisine karşı aşılar mevcut olduğu, ancak aşılarda etkinliği enfektif suşun özelliklerine bağlı olduğunu bildirmişler, somon balığı için furunküloz aşılarının, bazı atipik *A. salmonicida* enfeksiyonlarına karşı ve sadece bazı balık türlerinde çapraz korumaya neden olabildiğini bildirmişlerdir.

Hastalığın klinik olarak ortaya çıktığı durumlarda tedavi çoğunlukla medikasyonlu yemle antibiyotik uygulanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Hastalığın tedavisinde sulphamerazin 22 g/100 kgCA/gün 15 gün, oxytetracycline 5-7 g/100 kgCA/gün 15 gün, furazolidon 75-100mg/kgCA/gün 15 gün süreyle uygulanır. Avrupa ülkelerinde, özellikle Fransa'da alabalık yetiştiriciliğinde furunkülozis için birinci basamak tedavide en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanların florfenikol ile sülfadiazin-trimetoprim kombinasyonu olduğu bildirilmektedir (Carabin, 2022). Bununla birlikte, antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli suşların seçilmesi ve çevresel yayılım riski, furunkülozisin kontrolünde sürdürülebilir ve entegre yaklaşımların önemini artırmaktadır.

1.2.2. Motil *Aeromonas* Septisemi (MAS)

Motil *Aeromonas* septisemi (MAS) genellikle balıklarda fırsatçı patojen olarak düşünülse de *A. hydrophila* başta olmak üzere çeşitli *Aeromonas* türlerinin de enfeksiyon oluşturduğu, mortalite ve salgınlarda primer etken olduğu belirlenmiştir (Faisal ve ark., 1989; Fang ve ark., 2004; Nielsen ve ark., 2001; Pathiratne ve ark., 1994; Yambot, 1998; Xia ve ark., 2004). Amerika'nın Kuzey Alabama eyaletinde 2009 ve 2010 yıllarında çıkan *A. hydrophila* salgınlarında

ekonomik kaybın 3 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir. Bu salgınlardan izole edilen *A. hydrophila* izolatlarıyla yapılan virülens çalışmalarında etkenin kanal kedi balıklarında oldukça virulent olduğu ve LD50 değerlerinin 2×10^2 CFU/balık'dan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Pridgeon ve Klesius, 2011a). *A. hydrophila* başta olmak üzere *A. caviae*, *A. sobria* ve *A. media* gibi hareketli *Aeromonas* türleri yüksek genetik heterogeneite gösterdikleri için; bu hastalıklara karşı koruyucu aşı ve probiyotik gibi profilaktik uygulamalar da hastalığın kontrolü açısından zorluk oluşturmaktadır (Poobalan ve ark., 2010).

Bu enfeksiyona “Rubella, Red-pest, Enfeksiyöz dropsi” hastalıkları da denir (Swann and White, 1991). Hastalığın etkenleri *A. hydrophila*, *A. sobria*, *A. caviae* dır. Ayrıca; *A. veronii*, *A. media*’ da etken olarak izole edilmiştir. En fazla *A. hydrophila*’ dan kaynaklanmaktadır. *A. hydrophila*’nın ilk kez 1891 yılında hemorajik septisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Tatlı ve tuzlu sularda görülen hareketli *Aeromonas* septisemisinde genel belirtileri: durgunluk, hareketsizlik, iştahsızlık, zayıflama, renkte koyulaşma görülür. Ayrıca, ekzoftalmus, hemorajiler, kuyruk ve yüzgeçte erozyon, operkulum ve boyunda hemorajiler görülür. Otopside ise iç organlarda, peritonda hiperemi, peteşi ve hemoraji, asites, dalak ve böbrekte büyüme ve nekrotik odaklar dalak ve böbrekte büyüme görülür. Hastalığı atlatan balıklar portör kalabilir (Hanson et al., 2014).

MAS'ın kaba patolojisi, perakut vakalarda birkaç dış veya iç bulgudan, akut vakalarda hemorajik septisemiye, kronik vakalarda apse ve büyük ülserlere kadar değişebilir. Şiddetli MAS salgınları genellikle bireylerde hastalığın ilerleyişindeki çeşitliliği gösteren bir dizi lezyon sergiler. Tipik septisemili balıklarda görülen dış belirtiler arasında kızarmış yüzgeçler, anüs iltihabı, deride yaygın kanamalar, ekzoftalmi ve karın şişliği yer alır. Pullu balıklarda pul ceplerindeki ödem nedeniyle pullarda çıkıntı (lepidorthosis) görülebilir, ayrıca yüzgeç erozyonu, fokal pul kaybı ve ülserler görülebilir. Virulent *Aeromonas hydrophila* 'ın neden olduğu MAS'lı yayın balıklarında yaygın olarak görülen bir belirti de gözde iridial kanamalardır. İç belirtiler arasında kanlı asit, bağırsaklarda yaygın hemorajiler, bağ dokusu, visceral yağ ve kas sistemi, şişmiş gevrek böbrek ve dalak yer alır.

Kültürü yapılan kanal yayın balığı ve kanal x mavi hibrit yayın balıklarında 2009 yılından bu yana virulent *Aeromonas hydrophila* 'nın neden olduğu birçok ciddi MAS salgını, herhangi bir predispozan primer patojen veya immünosupresyona neden olacak belirgin bir durum olmaksızın belgelenmiştir. Yayın balığı endüstrisinde virulent *Aeromonas hydrophila* 'ye bağlı ciddi MAS salgınları öncelikle sıcak yaz aylarında meydana gelmektedir. Kayıplar hızla ilerleyebilir ve havuzdaki yayın balıklarının büyük bir yüzdesi (~%20-30) kayıpların ilk gözlemlendiği andan itibaren bir hafta içinde hastalığa yenik düşebilir. Bu salgınlar sıklıkla pazar büyüklüğünde veya pazar büyüklüğüne yakın olan daha büyük balıklarda görülür. Ayrıca, yerleşik yayın balığı

popülasyonunda virulent *Aeromonas hydrophila* ile ilişkili MAS bulunan bir havuzda diğer balık türleri de MAS'a yenik düşebilir.

Hastalık Belirtileri MAS'ın kaba patolojisi, perakut vakalarda birkaç dış veya iç belirtiden, akut vakalarda hemorajik sepsisemiye, kronik vakalarda apse ve büyük ülserlere kadar değişebilir. Şiddetli MAS salgınları genellikle bireylerde hastalığın ilerleyişindeki çeşitliliği gösteren bir dizi lezyon sergiler. Tipik sepsisemili balıklarda görülen dış belirtiler arasında kızarmış yüzgeçler, anüs iltihabı, deride yaygın kanamalar, ekzoftalmi ve karın şişliği yer alır. Pullu balıklarda pul ceplerindeki ödem nedeniyle pullarda çıkıntı (lepidorthosis) görülebilir, ayrıca yüzgeç erozyonu, fokal pul kaybı ve ülserler görülebilir. Virulent *Aeromonas hydrophila*'ın neden olduğu MAS'lı yayın balıklarında yaygın olarak görülen bir belirti de gözde iridyal kanamalardır. İç belirtiler arasında kanlı asit, bağırsaklarda yaygın hemorajiler, bağ dokusu, visceral yağ ve kas sistemi, şişmiş gevrek böbrek ve dalak bulunur.

MAS ile ilgili olgular bildirilmişlerdir. Örneğin, Batı Bengal'de, Hindistan'ın en yaygın üç büyük sazan türünde *A. hydrophila*'nın neden olduğu bulaşıcı damla salgınlarını araştırmıştır. Tatlı su balıklarında bakteriyel balık hastalıkları, özellikle bakteriyel hemorajik sepsisemi ve MAS önemli kayıplara yol açmıştır (Sanyal et al. 2018; Roberts et al., 1989; Lio-Po and Albright, 1992). *Aeromonas* enfeksiyonu egzotik sazan hastalıklarının %45,45'inden sorumluyken, bunu Hint ana sazan hastalıklarının %6,25'i izlemiştir.

Bu konu ile yapılan çalışmaların birinde Ayoub ve ark. (2024), Mısır'ın Süveyş Kanalı bölgesinde yer alan farklı özel balık çiftliklerinden, farklı mevsimleri temsil edecek şekilde 60 adet *Tilapia zillii* ve 60 adet *Mugil cephalus* türlerinden oluşan toplam 120 balıkları; her mevsimde her bir türden 15'er balık olmak üzere analiz etmişlerdir. Yapılan klinik muayenelerde, tüm balıklarda yaygın hemorajiler, hemorajik yüzgeç erozyonları, deri koyulaşması, gözlerde ve solungaç kapakları çevresinde kanamalar gözlenmiş; bazı bireylerde abdominal distansiyon tespit edilmiştir. Postmortem incelemelerde ise iç organlarda belirgin büyüme ve konjesyon ile solungaçlarda yoğun konjesyon saptanmıştır. Bakteriyolojik analizler sonucunda, toplam 38 adet *A. hydrophila* izolatu elde edilmiştir. Tüm izolatların beta-hemolitik özellik gösterdiği ve novobiyoisine karşı yüksek direnç sergilediği, mikroskopik incelemelerde izolatların Gram-negatif, kısa çomak şeklinde, tek polar flagellaya sahip ve hareketli olduğu saptanmıştır. Biyokimyasal testler, bakterinin fakültatif anaerobik yapıda olduğunu (O/F +/+) ve oksidaz ile katalaz testlerinin pozitif olduğunu göstermiştir. Ayrıca proteolitik aktivite testlerinde izolatların belirgin proteolitik zonlar oluşturduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak 29'u (%48,3) *T. zillii* ve 9'u (%15) *M. cephalus* balıklarından olmak 38'inde (%31,6, n=120) *A. hydrophila* izole edilmiştir. İç organlara göre dağılım incelendiğinde, en yüksek izolasyon oranı karaciğerde (%42,1), ardından böbrek (%36,8) ve dalakta (%13,1) belirlenmiş;

solungaçlarda ise en düşük prevalans (%7,9) saptanmıştır. Mevsimsel değerlendirmede ise enfeksiyonların en yüksek oranda yaz mevsiminde (%44,73) görüldüğü, bunu kış, ilkbahar ve sonbaharın izlediği belirlenmiştir. Yapılan moleküler analiz sonucunda; tüm izolatların 16S rRNA genine pozitif olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca virülans genleri arasında *aerA*, *ser*, *alt*, *ast*, *act*, *hlyA* ve *nuc* genleri farklı oranlarda tespit edilmiştir. Antibiyotik direnç genleri açısından ise tüm izolatların *blaPSE-1* genini taşıdığı, bunun yanı sıra *blaSHV*, *tetA* ve *sulI* genlerinin yaygın olduğu belirlenmiştir. İzolatların %63,1'i çoklu ilaç dirençli (MDR), %28,9'u ise geniş spektrumlu ilaç dirençli (XDR) olarak sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak, izole edilen *A. hydrophila* enfeksiyonlarının akuakültür sürdürülebilirliği ve halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir.

Başka bir çalışmada da Shabana ve ark. (2025) Mısır'ın Kafr El-Şeyh Valiliği'nde bulunan çeşitli balık çiftliklerinden temin edilen Nil tilapyası (*Oreochromis niloticus*) ve kefal (*Mugil cephalus*) örneklerinde *A. hydrophila*'nın varlığı araştırılmıştır. Ayrıca, antimikrobiyal duyarlılık testleri doğrultusunda florfenikol (FFC) ve oksitetrasiklin (OTC) kullanılarak Nil tilapyaalarında bir tedavi denemesi gerçekleştirilmiştir. Toplam 60 balık örneğinin (30 Nil tilapyası ve 30 kefal) incelenmesi sonucunda, 12 (%20) *A. hydrophila* izolatı elde edilmiştir. İzolasyon oranı Nil tilapyasında %30, kefalde ise %10 olarak belirlenmiştir. Tür-spesifik 16S rRNA gen analizi ile altı izolat *A. hydrophila* olarak doğrulanmış; bu izolatların %83,3'ünde aerolizin (*aerA*) ve %50'sinde hemolizin (*hlyA*) virülans genleri saptanmıştır. Antibiyotik direnç genleri açısından ise tüm izolatların *blaTEM* (%100) ve büyük çoğunluğunun *aadA1* (%83,3) genlerini taşıdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, akuakültürde virülans ve çoklu ilaç direnci özelliklerine sahip *A. hydrophila*'nın yaygınlığı, balık sağlığı, ekonomik verimlilik ve halk sağlığı açısından önemli riskler oluşturmaktadır.

Nagar ve ark. (2025) Hindistan'ın Kerala eyaletindeki çeşitli sucul ortamlardan izole edilen *Aeromonas* suşlarının biyokimyasal ve *gyrB* gen dizisine dayalı moleküler tanımlaması, virülans özellikleri ve antimikrobiyal direnç profilleri değerlendirilmiştir. Toplam 14 izolat incelenmiş olup, bunların %50'si *Aeromonas dhakensis*, %28,6'sı *Aeromonas hydrophila* ve %21,4'ü *Aeromonas jandaei* olarak tanımlanmıştır. İzolatlarda hem balıklar hem de insanlar için patogenezele ilişkili olan *act*, *flaA*, *ser*, *gcat*, *lip* ve *ela* gibi virülans genlerinin yüksek prevalansta bulunduğu belirlenmiştir. Özellikle sıklıkla *A. hydrophila* ile yanlış tanımlanabilen *A. dhakensis*'in bu çalışmada baskın tür olarak saptanması, doğru tür düzeyinde tanımlama için kapsamlı moleküler yöntemlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tüm izolatların beta-hemolitik özellik gösterdiği ve orta ile güçlü düzeyde biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir; bu durum enfeksiyon potansiyelinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Antimikrobiyal duyarlılık analizleri, tüm izolatların çoklu ilaç dirençli olduğunu

ve çoklu antibiyotik direnç indekslerinin 0,39–0,56 arasında değiştiğini göstermiştir. Ayrıca sınıf 1 ve sınıf 2 integronların varlığı, bu bakterilerin direnç genlerini taşıma ve yayma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Kelany ve ark. (2024)'da Mısır'da üç farklı bölgelerindeki balık çiftliklerinde yetiştirilen Nil tilapyasında ciddi salgınlara neden olan, su kaynaklı ve zoonotik özellikte önemli bir patojen olan *Aeromonas hydrophila* 'nın prevalansını belirlemek amacıyla tilapya balıklarının karaciğer, böbrek, bağırsak, dalak ve solungaç dokularından sırasıyla %7,1, %6,5, %9,1, %5,1 ve %11,7 oranlarında izole ettiklerini, su örneklerinde ise izolasyon oranı %59,7 olarak belirlediklerini bildirmişlerdir. İzolatların moleküler doğrulaması sonucunda 16S rRNA ve *gyrB* genlerinin PZR yöntemiyle saptanması sonucu *A. hydrophila*'yı sırasıyla %70,9 ve %82,4 oranlarında doğruladıklarını bildirmişlerdir. Yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu izolatların amoksisilin ve novobiyosine karşı %100, streptomisine %71,4, kloramfenikole %57, doksisiklin ve trimetoprim/sülfametoksazole %50, kolistine %43 ve siprofloksasin ile norfloksasine %14 oranında direnç gösterdiğini ortaya koymuştur. İzolatların çoklu antibiyotik direnç (MAR) indeksleri 0,3 ile 1 arasında değişmiştir. Sonuç olarak, *A. hydrophila*'nın yüksek direnç ve virülans özellikleri, tilapya akuakültürünün hem balık sağlığı hem de halk sağlığı açısından önemli bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç: *Aeromonas* türleri sucul ekosistemlerde yaygın hem balık hem de diğer hayvanlarda hastalıklara yol açabilen önemli patojenlerdir. Sıcaklık ve hareketlilik özelliklerine göre iki gruba ayrılır: hareketsiz *A. salmonicida* frunkülozis, hareketli *A. hydrophila* ise Hareketli *Aeromonas* Septisemisine (MAS) neden olur. *A. salmonicida* özellikle salmonid balıkları enfekte ederken, MAS başta *A. hydrophila* olmak üzere çeşitli türler tarafından oluşturulabilir. Her iki hastalık tipi de uygun önlem ve tedavi uygulanmadığında yüksek mortalite ve kuluçkahanelerde ciddi ekonomik kayıplara yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Ali, M., Miah, D.M.F., Prodhan, S., Ashrafuzzaman, M., Rahman, M.M., Raihan, M., Zinnah, K., Aunkor, T., Rahman, M., Ruma, F., and Chowdhury, M.A.N. (2014). Putative virulence and antimicrobial susceptibility of *Aeromonas* spp. Isolated from marketed fish intended for human consumption in Bangladesh. *Asian J. Microbiol. Biotechnol. Environ. Sci.* 16, 485–495.
- Austin B, Austin D.A., Dalsgaard I, Gudmundsdottir, B.K., Hoie, S., Thornton, J.M., Larsen, J.L., O'Hici, B., Powell, R. (1998). Characterization of atypical *Aeromonas salmonicida* by different methods. *Syst Appl Microbiol* 1998, 21:50-64.
- Austin, B., and Austin, D.A. (1012). *Aeromonadaceae Representative (Aeromonas salmonicida)*. In *Bacterial Fish Pathogens*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, pp. 147–228. ISBN 978-94-007-4883-5.
- Austin, B., & Austin, D. A. (2016). *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (6th ed.). Cham, Switzerland: Springer.
- Austin, B., & Austin, D. A. (2016). *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (6th ed.). Cham, Switzerland: Springer.
- Australian Government (2020). Department of Agriculture, Water and the Environment. *Furunculosis*. chrome-extension://efaidnbmninnbpcajpcgclefindmkaj/https://www.agriculture.gov.au/sites/default/files/documents/furunculosis_0.pdf. Erişim Tarihi: 28.06.2024.
- Ayoub, H. F., Khafagy, A. R., Esawy, A. M., Abo El-Moaty, N., Alwutayd, K. M., Mansour, A. T., Ibrahim, R. A., Abdel-Moneam, D. A., & El-Tarabili, R. M. (2024). Phenotypic, molecular detection, and antibiotic resistance profile (MDR and XDR) of *Aeromonas hydrophila* isolated from farmed *Tilapia zillii* and *Mugil cephalus*. *BMC Veterinary Research*, 20, Article 84. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-03942-y>
- Baron, S., Larvor, E., Jouy, E., Kempf, I., Le Bouquin, S., Chauvin, C., et al. (2021). Agreement between the categorization of isolates of *Aeromonas salmonicida* and *Yersinia ruckeri* by disc diffusion and MIC tests performed at 22. *J. Fish Dis.* 44, 979–985. doi: 10.1111/jfd.13356
- Beaz, R. and Jos, M. (2012). Molecular Detection and Characterization of Furunculosis and Other *Aeromonas* Fish Infections. In *Health and Environment in Aquaculture*; Carvalho, E., Ed.; InTechOpen: London, UK, ISBN 978-953-51-0497-1.
- Bernoth EM: Furunculosis: the history of the disease and of disease research. In *Furunculosis – Multidisciplinary Fish Disease Research* Edited by:

- Bernoth EM, Ellis AE, Midtlyng P, Olivier G, Smith P. London: Academic Press; 1997:1-20.
- Biscardi, D., Castaldo, A., Gualillo, O., de Fusco, R. (2002). The occurrence of cytotoxic *Aeromonas hydrophila* strains in Italian mineral and thermal waters. *Science of the Total Environment*. 26;292(3):255-63.
- Bravo, S. (2000). Atypical Furunculosis in Atlantic Salmon. *Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol.* 20, 5.
- Bravo, S. and Midtlyng, P.J. (2007). The Use of Fish Vaccines in the Chilean Salmon Industry 1999–2003. *Aquaculture* 207, 36–42.
- Carabin, K. (2022). Antimicrobial Use in French Trout Aquaculture: Therapeutic Practices and Regulatory Framework. *Bulletin des GTV*, 105, 45–52.
- Carabin, T. (2022). Evaluation of the Effectiveness of Antibiotic Treatments for furunculosis (*Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*) in Trout Farming in France. Veterinary thesis in French. Nantes: Oniris VetAgroBio - Nantes School of Veterinary Medicine.
- Charette, S.J. (2021). Microbe profile: *Aeromonas salmonicida*: An opportunistic pathogen with multiple personalities. *Microbiology*, **167**, 001052.
- Chu, S., Noonan, B., Cavaignac, S. & Trust, T.J. (1995). Endogenous mutagenesis by an insertion sequence element identifies *Aeromonas salmonicida* AbcA as an ATP-binding cassette transport protein required for biogenesis of smooth lipopolysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92, 5754–5758.
- Chu, S., Noonan, B., Cavaignac, S. & Trust, T.J. (1995). Endogenous mutagenesis by an insertion sequence element identifies *Aeromonas salmonicida* AbcA as an ATP-binding cassette transport protein required for biogenesis of smooth lipopolysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **92**, 5754–5758.
- Cipriano, R.C. & Bullock, G.L. (2001). *Furunculosis and Other Diseases Caused by Aeromonas salmonicida*. Fish Disease Leaflet 66. U.S. Fish and Wildlife Service, Falls Church, VA, USA.
- Dallaire-Dufresne, S., Tanaka, K. H., Trudel, M. V., Lafaille, A., and Charette, S. J. (2014). Virulence, genomic features, and plasticity of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*, the causative agent of fish furunculosis. *Vet. Microbiol.* 169, 1–7. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.06.025
- Emmerich, R., & Weibel, E. (1894). Ueber eine durch Bakterien erregte Seuche unter den Forellen. *Archiv für Hygiene und Bakteriologie*, 21, 1–21.
- Godoy, M., Montes de Oca, M., Suarez, R., Martinez, A., Pontigo, J.P., Caro, D., Kusch, K., Coca, Y., Bohle, H. and Bayliss, S.. et al. (2024); et al. Genomics

- of Re-Emergent *Aeromonas salmonicida* in Atlantic Salmon Outbreaks. *Microorganisms*. 12 (1), 64.
- Godoy, M., Montes de Oca, M., Suarez, R., Martinez, A., Pontigo, J.P., Caro, D., Kusch, K., Coca, Y., Bohle, H. and Bayliss, S. et al. (2024); et al. Genomics of Re-Emergent *Aeromonas salmonicida* in Atlantic Salmon Outbreaks. *Microorganisms*. 12 (1), 64.
- Griffin, P. J., Snieszko, S. F., & Friddle, S. B. (1953). A more comprehensive description of *Bacterium salmonicida*. Transactions of the American Fisheries Society, 82, 129–138.
- Gudmundsdóttir, B.K., Hvanndal, I., Björnsdóttir, B. & Wagner, U. (2003). Analysis of exotoxins produced by atypical isolates of *Aeromonas salmonicida* by enzymatic and serological methods. *Journal of Fish Diseases*, **26**, 15–29.
- Gulla, S., Lund, V., Kristoffersen, A.B., Sørum, H. & Colquhoun, D.J. (2016). *vapA* (A-layer) typing differentiates *Aeromonas salmonicida* subspecies and identifies a number of previously undescribed subtypes. *Journal of Fish Diseases*, **39**, 329–342.
- Hiney M, Olivier G: Furunculosis (*Aeromonas salmonicida*). In Fish Diseases and Disorders III: Viral, Bacterial and Fungal Infections Edited by: Woo PTK, Bruno DW. Oxford: CAB Publishing; 1999:341-425.
- Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., Staly, J.T. and Williams, S.T. (1994). Genus *Aeromonas*, Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 9th ed, 190191, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Kelany, N., Abdel-Mohsein, H., Kotb, S., & Ismail, A. E.-M. (2024). Multiple antibiotic resistant *Aeromonas hydrophila* in Nile tilapia with reference to its public health significance. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 14(4), 644–651.
- Kimura, T. A (1969a). New Subspecies of *Aeromonas salmonicida* as an Etiological Agent of Furunculosis on “Sakuramasu” (*Oncorhynchus masou*) and Pink Salmon (*O. gorbuscha*) Rearing for Maturity. Part 1. On the Morphological and Physiological Properties. *Fish Pathol.* 1969, 3, 34–44.
- Lamy, B., Baron, S., and Barraud, O. (2022). *Aeromonas*: The multifaceted middleman in the one health world. *Curr. Opin. Microbiol.* 65, 24–32. doi: 10.1016/j.mib.2021.09.012.
- Ljungberg, O., & Johansson, N. (1977). Epizootiological studies on atypical *Aeromonas salmonicida* infections of salmonids in Swedish fish farms, 1967–1977. *Bulletin de l'Office International des Epizooties*, 87, 475–478.
- Löscher, T.; Prüfer-Krämer, L. Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases. In Modern Infectious Disease Epidemiology; Krämer, A., Kretzschmar, M.,

- Krickeberg, K., Eds.; Statistics for Biology and Health; Springer: New York, NY, USA, 2009; pp. 39–67. ISBN 978-0-387-93834-9.
- Lund, V. & Mikkelsen, H. (2004). Genetic diversity among A-proteins of atypical strains of *Aeromonas salmonicida*. *Diseases of Aquatic Organisms*, **61**, 257–262.
- Martin-Carnahan, A. and Joseph, S.W. (2005). Aeromonadaceae. In Bergey's manual of systematic bacteriology Volume 2. 2nd edition. Edited by: Garrity GM. New York, NY: Springer-Verlag; 2005:556-580.
- Martinez-Murcia, A.J., Soler, L., Saavedra, M.J., Chacon, M.R., Guarro, J., Stackebrandt, E. and Figueras, M.J. (2005). Phenotypic, genotypic, and phylogenetic discrepancies to differentiate *Aeromonas salmonicida* from *Aeromonas bestiarum*. *International Journal of Microbiology*, **8**, 259-269.
- Mazurkiewich, M. and Wachnick, Z. (1981). Coligranuloma-tosis of geese with secondary *Aeromonas hydrophila* infection in Panigraph, B.J., Mathewson, J.J., Hall, C.F., Giumbles, L.C.: Unusual disease conditions in pet and aviary birds. *J Am Vet Med Assos*, **178**, 394-395.
- McCarthy, D. H. (1977). The identification and significance of atypical strains of *Aeromonas salmonicida*. *Bulletin de l'Office International des Epizooties*, **87**, 459–463.
- McCarthy, D. H., & Roberts, R. J. (1980). Furunculosis of fish—The present state of our knowledge. In M. A. Droop & H. W. Jannasch (Eds.), *Advances in aquatic microbiology* (pp. 293–341). London, UK: Academic Press.
- Merino, S. & Tomás, J.M. (2016). The *Aeromonas salmonicida* lipopolysaccharide core from different subspecies: The unusual subsp. *pectinolytica*. *Frontiers in Microbiology*, **7**, 125.
- Moreau, E., Dallaire-Dufresne, S., Vincent, A. T., & Charette, S. J. (2024). Furunculosis revisited: vaccination limits and emerging challenges in salmonid aquaculture. *Aquaculture*, **576**, 739812. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2023.739812>
- Moreau, E., Marie, S., Bachelet, F., Pineau, L., and Calvez, S. (2024). Comparative safety and efficacy of autogenous vaccine administered by different routes against furunculosis caused by *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* in large Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Shellfish Immunol*. **152**:109757. doi: 10.1016/j.fsi.2024.109757.
- Nagar, V., Ansari, F., Vaiyapuri, M., & Joseph, T. C. (2025). Virulent and multidrug-resistant *Aeromonas* in aquatic environments of Kerala, India: Potential risks to fish and humans. *Brazilian Journal of Microbiology*, **56**, 303–311. <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01601-w>

- Nash, J.H., Findlay, W.A., Luebbert, C.C., Mykytczuk, O.L., Foote, S.J., Taboada, E.N., Carrillo, C.D., Boyd, J.M., Colquhoun, D.J., Reith, M.E. and Brown L.L. (2006). Comparative genomics profiling of clinical isolates of *Aeromonas salmonicida* using DNA microarrays. *BMC Genomics* 2006, 7:43.
- Office of Fish and Wildlife Health and Forensics. Frunculosis.
- Palumbo, S., Abeyta, C., Stelma, G. (1992). *Aeromonas hydrophila* Group, Chapter 30, in "Compendium of Methods for The Microbiological Examination of Foods, 3rd Ed." Editors, Carl Vanderzant PhD, and Don F. Splittstoesser PhD. American Public Health Association, America.
- Pavan, M. E., Abbott, S. L., Zorzópulos, J., & Janda, J. M. (2000). *Aeromonas salmonicida* subsp. *pectinolytica* subsp. nov., a new pectinase-producing subspecies isolated from a heavily polluted river. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 50, 1119–1124.
- Pridgeon, J.W. and Klesius, P.H. (2011). Virulence of *Aeromonas hydrophila* to channel catfish *Ictalurus punctatus* fingerlings in the presence and absence of bacterial extracellular products. *Diseases of Aquatic Organisms*. 95: 209–215.
- Reith, M.E.; Singh, R.K.; Curtis, B.; Boyd, J.M.; Bouevitch, A.; Kimball, J.; Munholland, J.; Murphy, C.; Sarty, D.; Williams, J.; et al. The genome of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* A449: Insights into the evolution of a fish pathogen. *BMC Genom.* 2008, 9, 427.
- Rostang A, Bachelet F, Fournel C, Carabin T, Navarro-Gonzalez N and Calvez S (2025) Susceptibility of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* bacteria from French farmed trout to antibiotics commonly used in fish farming, and attempt to set epidemiological cut-off values. *Front. Microbiol.* 16:1532748. doi: 10.3389/fmicb.2025.1532748
- Ruppé, E., Cherkaoui, A., Wagner, N., La Scala, G.C., Beaulieu, J.Y., Girard, M., Frey, J., Lazarevic, V. & Schrenzel, J. (2017). In vivo selection of a multidrug-resistant *Aeromonas salmonicida* during medicinal leech therapy. *New Microbes and New Infections*, **21**, 23–27.
- SERNAPESCA. (2023). Informe Sanitario Con Informacion Sanitaria de Agua Dulce y Mar Año 2022; Departamento de Salud Animal, Subdireccion de Acuicultura, Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura: Valparaíso, Chile, 2023.
- Shabana, S. M., Rashed, M. A., Atia, A. A., & Abd El-Had, H. A. M. (2025). Characterization of *Aeromonas hydrophila* isolated from freshwater fish with control trial. *Scientific Reports*, 15, Article 32668. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19907-6>

- Smith, I. W. (1963). The classification of “*Bacterium salmonicida*”. *Journal of General Microbiology*, **33**, 263–274.
- Vincent, A. T., Trudel, M. V., Freschi, L., Nagar, V., Gagné-Thivierge, C., Levesque, R. C., & Charette, S. J. (2016). Increasing genomic diversity and evidence of constrained lifestyle evolution due to insertion sequences in *Aeromonas salmonicida*. *BMC Genomics*, **17**, 44. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2346-4>
- Vincent, A.T. & Charette, S.J. (2022). To be or not to be mesophilic: That is the question for *Aeromonas salmonicida*. *Microorganisms*, **10**, 240.
- Wang, P., Li, J., He, T.T., Li, N., Mo, Z.L., Nie, P. & Xie, H.X. (2020). Pathogenic characterization of *Aeromonas salmonicida* subsp. *masoucida* turbot isolate from China. *Journal of Fish Diseases*, **43**, 1145–1154.
- Wiklund, T. & Dalsgaard, I. (1998). Occurrence and significance of atypical *Aeromonas salmonicida* in non-salmonid and salmonid fish species: A review. *Diseases of Aquatic Organisms*, **32**, 49–69.
- Yucel, N., Aslim, B. and Beyatlı, Y. (2005). Prevalence and resistance to antibiotics for *Aeromonas* species isolated from retail fish in Turkey. *Journal of Food Quality*. 28:313-324.

BÖLÜM 11

Kalp Cerrahisi Hastalarında Kinezyofobi ve Hemşirelik Bakımı

Nurcan Boyacıoğlu¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-1852-4796
175

Kalp cerrahisi, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde mortalite ve morbiditeyi azaltan etkili bir girişim olmakla birlikte; hastaların ameliyat sonrası dönemde kapsamlı bir fiziksel ve psikososyal iyileşme sürecine gereksinim duymasına yol açmaktadır (Zeng et al., 2024). Koroner arter baypas greftleme, kapak replasmanı/onarımı ve diğer kompleks kardiyak cerrahi prosedürlerden sonra erken mobilizasyonun sağlanması; komplikasyonların azaltılması, fonksiyonel kapasitenin artırılması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve uzun dönem kardiyovasküler risklerin azaltılmasında temel bir bileşen olarak değerlendirilmektedir (Liu et al., 2024; Zeng et al., 2024). Kalp cerrahisi sonrası erken mobilizasyon, hastaların postoperatif iyileşme sürecinde fizyolojik ve fonksiyonel sonuçları iyileştiren temel bakım bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Erken mobilizasyon; ameliyat sonrası ilk 24–48 saat içinde yatak içi egzersizler, yatak kenarında oturma, ayağa kalkma ve kısa mesafe yürüme gibi kademeli aktiviteleri içeren yapılandırılmış bir süreci ifade etmektedir. Erken mobilizasyonun kardiyak cerrahi hastalarında pulmoner komplikasyonları azalttığını, fonksiyonel kapasiteyi artırdığını ve hastanede kalış süresini kısalttığını göstermektedir (Kanejima et al., 2020; Santos et al., 2017). Kanejima ve arkadaşlarının sistematik derleme-meta-analizi sonucunda çoğunlukla CABG hastalarından oluşan erken mobilizasyon uygulanan grupların taburculukta 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) mesafesinde ortalama ~54 metre artış sağladığı (95% GA: 31,1–76,9) bildirilmiştir; ayrıca dahil edilen çalışmalarda ciddi advers olayların rapor edilmemesi, klinik güvenlik açısından önemlidir. Yani erken mobilizasyon, “hastayı erken ayağa kaldırma”nın ötesinde, taburculuğa gelindiğinde ölçülebilir bir şekilde daha iyi yürüme kapasitesi ile ilişkilidir (Kanejima et al., 2020). Erken mobilizasyonun hastanede kalış süresi ve komplikasyonlar üzerindeki etkileri de literatürde güçlü biçimde desteklenmektedir. Yayla ve Özer’in (2019) kalp cerrahisi geçiren hastalarla yürüttüğü yarı deneysel çalışmada, erken mobilizasyon protokolü uygulanan grupta hastanede kalış süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu, ayrıca uyku kalitesinin daha hızlı düzeldiği ve postoperatif geç komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir (Yayla ve Özer, 2019). Benzer şekilde, Santos ve arkadaşlarının (2017) kardiyak cerrahi sonrası erken mobilizasyonu inceleyen derleme çalışmasında, erken mobilizasyonun pulmoner komplikasyonları (atelektazi, pnömoni), ortostatik intoleransı ve fiziksel dekondisyonu azalttığı; bunun da hem yoğun bakım hem de servis sürecini olumlu etkilediği belirtilmiştir. Bu sonuçlar, erken mobilizasyonun yalnızca bireysel hasta iyileşmesini değil, bakım süreçlerinin etkinliğini de artırdığını ortaya koymaktadır (Santos et al., 2017). Yoğun bakım ünitesi ve servis geçiş sürecinde erken mobilizasyonun hasta güvenliği ve bakım kalitesi açısından önemli çıktılar sunduğu bildirilmektedir. Lordello ve arkadaşlarının (2022) randomize kontrollü çalışmasında, kalp cerrahisi sonrası yoğun bakımda uygulanan erken mobilizasyon ve yatak başı bisiklet ergometresi kullanımının güvenli olduğu, herhangi bir ciddi advers olay oluşturmadığı ve

hastaların mobilizasyona yönelik motivasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Lordello et al., 2022). Her ne kadar kısa süreli adım sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamış olsa da, hastaların fiziksel aktiviteye katılım isteğinin artması erken mobilizasyonun davranışsal ve psikolojik çıktılar açısından da değerli olduğunu düşündürmektedir. Benzer kalite iyileştirme çalışmalarında, progresif mobilizasyon protokollerinin uygulanmasıyla yoğun bakımda kalış süresinde azalma, basınç yarası insidansında düşüş ve mobilite düzeyinde anlamlı artışlar rapor edilmiştir (McWilliams et al., 2016).

KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA MOBİLİZASYON ENGELLERİ

Kalp cerrahisi sonrası erken mobilizasyon, kanıta dayalı kılavuzlar ve ERAS–Cardiac protokollerinde temel bir bakım bileşeni olarak yer almasına rağmen, klinik uygulamada mobilizasyonun sıklıkla geciktiği veya yetersiz düzeyde kaldığı bildirilmektedir (Santos et al., 2017; Kanejima et al., 2020). Mobilizasyonun önündeki engeller, yalnızca hastaya ait fiziksel sınırlılıklar ile açıklanamayacak kadar karmaşık olup; fiziksel-klinik, psikolojik, hemşirelik uygulamalarına bağlı ve organizasyonel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Zeng et al., 2024; Khan et al., 2021).

Hastaya Bağlı Fiziksel ve Klinik Engeller

Kalp cerrahisi hastalarında mobilizasyonu sınırlayan en önemli faktörlerden biri postoperatif ağrıdır. Median sternotomiye bağlı ağrı, özellikle yataktan kalkma, öksürme ve yürüme sırasında artmakta; bu durum hastaların hareketten kaçınmasına neden olmaktadır. Yetersiz ağrı kontrolü, mobilizasyonun gecikmesine yol açarak pulmoner komplikasyon riskini artırmakta ve fonksiyonel iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir (Bal & Çilingir, 2023; Çinar, 2022; Yayla & Özer, 2019). Bunun yanı sıra dispne, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, düşük egzersiz toleransı ve aritmi gelişme korkusu gibi kardiyopulmoner belirtiler de mobilizasyonu sınırlandıran önemli klinik engeller arasında yer almaktadır (Kanejima et al., 2020).

Yoğun bakım sürecinde mobilizasyonu kısıtlayan ek faktörler arasında hemodinamik instabilite, inotrop veya vazopresör desteği, drenler, santral venöz ve arteriyel kateterler ile idrar sondası gibi invaziv girişimler bulunmaktadır. Bu durumlar hem hastalarda düşme, kanama veya sternal ayrışma korkusunu artırmakta hem de sağlık profesyonellerinin mobilizasyon sırasında komplikasyon gelişebileceği endişesiyle daha temkinli davranmasına yol açmaktadır (Santos et al., 2017; McWilliams et al., 2016).

Psikolojik Engeller ve Kinezyofobi

Kalp cerrahisi hastalarında mobilizasyonun önündeki en önemli ancak sıklıkla göz ardı edilen engellerden biri kinezyofobidir. Kinezyofobi; hareketin kalp krizi, ani ölüm veya cerrahi alanda hasar oluşturabileceği düşüncesiyle fiziksel

aktiviteden kaçınma davranışı olarak tanımlanmaktadır (Back et al., 2020; Zeng et al., 2024). Yapılan çalışmalar, kalp cerrahisi sonrası kinezyofobi prevalansının %39–82 arasında değiştiğini ve yüksek kinezyofobi düzeylerinin erken mobilizasyon ve kardiyak rehabilitasyona katılımı anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir (Zeng et al., 2024; You et al., 2025).

Anksiyete, depresyon, düşük egzersiz öz-yeterliği ve hastalık tehdidinin abartılı algılanması, kinezyofobiyi pekiştiren başlıca psikolojik faktörlerdir (Özdemir et al., 2023; Liu et al., 2024). Ayrıca cerrahi öncesi dönemde mobilizasyonun önemi, güvenli hareketlerin sınırları ve iyileşme sürecine ilişkin yeterli eğitimin verilmemesi, hastaların ameliyat sonrası dönemde hareketi riskli bir davranış olarak algılamalarına yol açmaktadır (Zeng et al., 2025). Bu durum, mobilizasyon engellerinin yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda bilişsel ve duygusal boyutları olduğunu göstermektedir.

Ayrıca hastaya ait faktörlerin dışında hemşirelik bakımına ilişkin engeller bulunmaktadır. Sağlık profesyonellerinin bilgi, tutum ve uygulamaları ile ilişkilidir. Hemşirelerin mobilizasyonun zamanlaması, güvenliği ve ilerleme basamakları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları veya komplikasyon gelişme korkusu yaşamaları, mobilizasyonun ertelenmesine neden olabilmektedir (Wang et al., 2023).

KİNEZYOFOBİ VE FEAR-AVOIDANCE MODEL (FAM) ÇERÇEVESİNDE MOBİLİZASYONDAN KAÇINMA

Kalp cerrahisi hastalarında mobilizasyonun önündeki en önemli psikolojik engellerden biri kinezyofobi olup, bu durum Fear-Avoidance Model (FAM) çerçevesinde açıklanabilmektedir. FAM, bireylerin ağrı veya bedensel bir duyumu nasıl yorumladıklarına bağlı olarak ya iyileşmeyi destekleyen uyumlu davranışlar geliştirdiklerini ya da kaçınma davranışları yoluyla fonksiyonel bozulma sürecine girdiklerini öne süren bilişsel-davranışçı bir modeldir (Vlaeyen & Linton, 2000). Modele göre ağrının veya bedensel bir hissin tehdit edici ve katastrofik biçimde yorumlanması, hareket korkusunu artırmakta; bu korku zamanla fiziksel aktiviteden kaçınmaya, kas gücü kaybına, fiziksel dekondisyona ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır.

Kalp cerrahisi hastalarında FAM'ın temel bileşenleri, cerrahiye özgü deneyimler nedeniyle daha da belirgin hâle gelmektedir. Postoperatif dönemde yaşanan sternotomi ağrısı, dispne, çarpıntı ve yorgunluk gibi semptomlar, hastalar tarafından sıklıkla “kalbin yeniden zarar görebileceği” veya “ani bir kardiyak olayın tetiklenebileceği” şeklinde yorumlanmaktadır. Bu katastrofik bilişler, hareketin tehlikeli olduğu inancını güçlendirerek kinezyofobinin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Back et al., 2020; Zeng et al., 2024). Nitekim kalp cerrahisi hastalarında yapılan güncel çalışmalar, yüksek kinezyofobi düzeylerinin ağrı şiddeti, anksiyete ve düşük egzersiz öz-yeterliği ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir (Bal & Çilingir, 2023; You et al., 2025).

Fear-Avoidance Model kapsamında, kinezyofobinin yalnızca hareket korkusu ile sınırlı kalmadığı; kaçınma davranışları yoluyla klinik sonuçları doğrudan etkilediği vurgulanmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası yüksek kinezyofobi düzeyine sahip hastalarda erken mobilizasyon protokollerine uyumun azaldığı, yatak dışı aktivitelere geçişin geciktiği ve kardiyak rehabilitasyon programlarına katılım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Keessen et al., 2020; Zeng et al., 2024). Bu kaçınma davranışları, fiziksel inaktiviteyi artırarak fonksiyonel kapasite kaybı, artmış yorgunluk ve uzamış hastanede kalış süresi gibi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Böylece FAM’da tanımlanan “kısır döngü”, kalp cerrahisi hastalarında klinik olarak gözlemlenebilir hâle gelmektedir.

FAM çerçevesinde önemli bir diğer bileşen psikososyal faktörlerdir. Anksiyete ve depresyonun kinezyofobi ile güçlü ilişkisi, kalp hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Özdemir et al., 2023; Liu et al., 2024). Bu psikolojik durumlar, hastaların bedensel duyuları daha tehdit edici algılamalarına neden olarak korku-kaçınma döngüsünü pekiştirmektedir. Ayrıca düşük sağlık okuryazarlığı ve yetersiz preoperatif eğitim, hastaların güvenli hareket sınırlarını bilmemesine ve belirsizlik algısının artmasına yol açarak FAM sürecini hızlandırmaktadır (Zeng et al., 2025).

Hemşirelik bakımı, Fear-Avoidance Model temelinde kinezyofobinin kırılmasında kritik bir role sahiptir. Hemşireler; ağrının etkin yönetimi, güvenli mobilizasyonun yapılandırılmış biçimde öğretilmesi, hastaların yanlış inanışlarının düzeltilmesi ve egzersiz öz-yeterliğinin desteklenmesi yoluyla korku-kaçınma döngüsünü tersine çevirebilmektedir. Kardiyak hastalarda yapılan bir çalışmada, hemşirelik bakımını olumlu algılayan hastalarda kinezyofobi düzeylerinin daha düşük olduğu ve anksiyete-depresyonun bu ilişkiyi kısmen aracıladığı gösterilmiştir (Atta et al., 2024). Bu bulgu, hemşire liderliğinde yürütülen eğitim, psikoeğitim ve motivasyonel girişimlerin FAM’ın olumsuz etkilerini azaltabileceğini desteklemektedir.

Mobilizasyonda Hemşirelik Bakımı: Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Mobilizasyon, kardiyak cerrahi sonrası bakımın ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir ve mobilizasyonun başarılı bir şekilde sürdürülmesi, hemşirelik bakımının planlanması ve uygulanmasına doğrudan bağlıdır. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokollerinde mobilizasyonun erken başlatılması hem komplikasyonların azaltılmasında hem de fonksiyonel iyileşmenin hızlandırılmasında kritik bir rol oynar; bu protokollerde hemşirelerin sorumlulukları da netleştirilmiştir (Tekin & Yavuz van Giersbergen, 2025). ERAS yaklaşımları, cerrahi stres tepkisini azaltmak ve hastanın hızlı iyileşmesini desteklemek için multidisipliner bir çerçeve önerirken, hemşireler ameliyat sonrası mobilizasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde öncü pozisyonundadır (Tekin & Yavuz van Giersbergen, 2025).

1) Mobilizasyon Öncesi Hemşirelik Değerlendirmesi: “Hazır olma” ve güvenlik

Hemşirelik değerlendirme, mobilizasyon sürecinin temelini oluşturur. Hemşireler hastanın hemodinamik durumu, ağrı düzeyi, solunum fonksiyonları, bilinç durumu ve hasta güvenliği açısından mobilizasyon için hazır olup olmadığını sistematik olarak değerlendirirler. Erken mobilizasyon, genellikle extübasyon sonrası ya da ameliyat sonrası ilk 24 saatte uygun kriterler sağlandığında başlatılır; bu, hem fonksiyonel fayda sağlar hem de immobilizasyonla ilişkili komplikasyonları önler (Borges et al., 2022; Ünver et al., 2024). Özellikle kalp cerrahisi hastalarında, hemşireler mobilizasyon öncesi ağrı yönetimini koordine ederek, hastanın ağrı düzeyini düşürüp mobilizasyon eşiğini artırabilirler; bu yaklaşım immobilizasyon ve postoperatif komplikasyon risklerini azaltmakta etkilidir (Borges et al., 2022). Bu nedenle ilk mobilizasyonda; iki kişi desteği, hat/kateter güvenliği, ortostatik yanıt takibi ve yakın vital bulgu izlemi hemşirelik bakımının çekirdeğini oluşturur.

2) Aşamalı mobilizasyonun planlanması ve uygulanması: basamaklandırma ve süreklilik

Uygulamalı mobilizasyon stratejileri, hemşirelik bakımının pratiğe dökülmüş biçimidir. Bu stratejiler, yatağın kenarında oturma, yardımla ayağa kalkma, kısa mesafe yürüme, pasif ve aktif ROM (Range of Motion) egzersizleri gibi aşamalı hareketleri içerir (Westerdahl, 2024). Mobilizasyonun başlaması hem fiziksel hem de psikolojik yönden hasta için kritik bir eşik olduğundan, hemşireler bu süreçte hastaya rehberlik ederek güven ve motivasyon sağlarlar. Ayrıca nöbetler arası tutarlılık ve takip planlaması ile hemşireler mobilizasyonun sürekliliğini ve güvenliğini garanti ederler (Westerdahl, 2024). Bu basamaklandırma, hastanın toleransına göre gün içinde tekrarlarla artırılır ve her basamakta semptom (dispne, baş dönmesi, aşırı yorgunluk) ve vital bulgu yanıtı yeniden değerlendirilir. Erken mobilizasyon protokolünün uygulandığı çalışmada; protokol grubunda klinik sonuçların (ör. hastane yatış süresi ve geç komplikasyonlar) daha iyi olduğu ve bakım çıktılarında anlamlı iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir (Yayla & Özer, 2019). Bu bulgu, mobilizasyonun “kişiye göre değişen” bir uygulama olmaktan çıkarılıp hemşirelik bakım planına standart ve ölçülebilir biçimde yerleştirilmesinin önemini destekler.

3) Ağrı ve semptom yönetimi: mobilizasyon eşiğini yükseltmek

Kalp cerrahisi hastalarında sternotomiye bağlı ağrı, hareketten kaçınmayı ve mobilizasyon gecikmesini tetikleyen başlıca klinik engellerdendir. Hemşirelik bakımı, mobilizasyonu mümkün kılmak için ağrıyı yalnızca “ölçmek” değil, mobilizasyon öncesi analjezi zamanlamasını optimize etmek, non-farmakolojik

yöntemleri (pozisyon, splinting/öksürük yastığı, gevşeme) devreye almak ve mobilizasyon sırasında ağrı artışına karşı hastayı hazırlamak üzerinden yürütülmelidir. Erken mobilizasyon girişimlerinin “her zaman ve herkes için aynı ölçüde” yatış süresi üzerinde anlamlı fark yaratmayabileceğini bildiren meta-analitik kanıtlar da vardır; bu durum, hemşirelik bakımında bireysel tolerans ve kaynak/iş gücü planlamasının kritik olduğunu düşündürür (Chen et al., 2021). Dolayısıyla hemşire, mobilizasyon yoğunluğunu “hedefe göre dozlama” yaklaşımıyla; hasta güvenliği, semptom yükü ve klinik stabilite arasında denge kurarak yönetmelidir.

4) Motivasyon, eğitim ve davranış değişikliği: korku–kaçınmayı kırmak

Mobilizasyonun başarısı; hastanın “yapabilirlik” algısı, güven duygusu ve süreçle ilgili bilgisinden güçlü biçimde etkilenir. Hemşire; hastaya mobilizasyonun amacı, güvenli hareket sınırları ve beklenen duyular (ağrı artışı, yorgunluk) hakkında kısa, net ve tekrarlı eğitim vererek belirsizliği azaltır. Kalp cerrahisi yoğunbakım hemşireleriyle yapılan nitel çalışmada, hastanın korku/direncinin ilk mobilizasyonda belirgin bir engel olduğu; buna karşı hemşirelerin “süreci açıklama”, “motivasyonu artırma” ve “ekip desteği” gibi kolaylaştırıcılara vurgu yaptığı görülmüştür (Ünver et al., 2024). Bu nedenle hemşirelik bakımında; hedef belirleme (ör. “bugün 2 kez sandalyeye”), olumlu geri bildirim ve küçük kazanımları görünür kılma gibi davranışsal stratejiler mobilizasyonun sürdürülmesini destekler. Hastaların ameliyat sonrası dönemde mobilizasyona katılımı, yalnızca fiziksel uygunlukla belirlenmez; aynı zamanda hastanın bilişsel algısı, motivasyonu ve eğitim düzeyiyle de ilişkilidir. Hemşireler, eğitim oturumlarında hastaya mobilizasyonun güvenli yollarını öğretir, ağrı ve komplikasyon risklerini açıklar, ve bu sürecin avantajlarını vurgulayarak hastanın katılımını artırır. Bu yaklaşım, immobilizasyon korkusunu ve dolayısıyla kinezyofobi riskini azaltmaya yardımcı olur (Tekin & Yavuz van Giersbergen, 2025).

5) Ekip koordinasyonu ve izlem: mobilizasyonun sürdürülebilirliği

Kalp cerrahisi hastasında mobilizasyon; hemşire–fizyoterapist–hekim iş birliği gerektirir. Ancak klinik pratikte mobilizasyonun “kimin sorumluluğunda” olduğu netleşmediğinde ya da vardiyalar arası bilgi aktarımı zayıf kaldığında mobilizasyon sürekliliği bozulabilir. Hemşire, mobilizasyon hedeflerini günlük bakım planına yazar, mobilizasyon düzeyini ve toleransı kayıt altına alır, bir sonraki vardiyaya net hedef devreder. Rehabilitasyon stratejilerinin bir parçası olarak bisiklet ergometresi gibi yardımcı yöntemlerin güvenli olabileceği, ancak standart bakıma kıyasla her zaman bağımsız fiziksel aktiviteyi artırmayabileceği

de gösterilmiştir; bu bulgu hemşirelik bakımında “araç seçimi”nin hedefe göre yapılması gerektiğini düşündürür (Lordello et al., 2020).

Multidisipliner koordinasyon, hemşirelik bakımı içinde mobilizasyonun sürdürülebilirliğini sağlar. Hemşireler yalnızca kendi disiplinleriyle sınırlı kalmayıp fizyoterapistler, yoğun bakım hekimleri ve kardiyak rehabilitasyon ekipleri ile iletişim içinde hareket ederler. Bu etkileşim hem erken dönemde hem de daha ileri aşamalarda mobilizasyon programlarının hastaya uygun şekilde uygulanmasını artırır. Süreç boyunca gerçekleştirilen günlük değerlendirmeler ve mobilizasyon planları, hasta güvenliği kriterleri gözetilerek hemşirelik bakım planlarına entegre edilir (Tekin & Yavuz van Giersbergen, 2025).

KINEZYOFOBİ İÇİN HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİ

Erken Tanıla; Kinezyofobinin yönetimi, “var/yok” şeklinde sezgisel yaklaşımdan ziyade standart ölçüm ve dinamik izlem gerektirir. Güncel en iyi kanıt özeti, kardiyak cerrahi sonrası kinezyofobinin belirlenmesinde Tampa Scale for Kinesiophobia-Heart (TSK-Heart/TSK-SV Heart) gibi araçların kullanılmasını ve riskli hastaların erken dönemde saptanmasını önermektedir (Zeng et al., 2025). Klinik uygulamada hemşire; TSK-Heart ile birlikte anksiyete/depresyon, ağrı katastrofizasyonu, egzersiz öz-yeterliliği ve sosyal destek düzeyini de değerlendirerek kinezyofobiye sürdüren mekanizmaları görünür kılmalıdır. Nitekim kardiyak hastalarda hemşirelik bakım algısının (perceived nursing care) daha iyi olmasının kinezyofobi, anksiyete ve depresyonla ilişkili olduğu; hatta hemşirelik bakım algısının bu değişkenler arasında aracı rol gösterebildiği bildirilmiştir (Atta et al., 2024; Şahin, 2021).

Ağrı ve semptom yönetimi: Kinezyofobinin en güçlü tetikleyicilerinden biri insizyon ağrısı ve ağrıya ilişkin yanlış inanışlardır. Güncel kanıt sentezi, mobilizasyonu mümkün kılmak için hemşirenin istirahat ve hareket ağrısını ayrı ayrı değerlendirmesini; erken dönem aktiviteler için analjeziyi “mobilizasyon hedeflerine göre” planlamasını ve mümkün olduğunda multimodal/dinamik analjezi yaklaşımlarını desteklemesini önermektedir (Zeng et al., 2025). Burada amaç yalnızca ağrıyı azaltmak değil; hastanın “ağrı = zarar” şeklindeki bilişsel eşlemesini kırarak hareketin güvenli olduğuna dair deneyim yaşamasını sağlamaktır. Bu nedenle hemşirelik bakımında ağrı eğitimi, sternal bölgeyi koruyucu teknikler (ör. öksürük/splintleme), dispne-yorgunluk yönetimi ve ortostatik intolerans izlemi birlikte ele alınmalıdır.

Kademeli aktivite; Kinezyofobide kaçınma davranışını azaltmanın temel yolu, kademeli maruziyet ve dozlanmış aktivite yaklaşımıdır. Kanıt özetinde, aktivite süresinin kısa seanslarla (ör. 5–10 dk) başlanıp toleransa göre artırılması; ancak

bunun mutlaka bireyin semptomları ve klinik stabilitesi temelinde uygulanması gerektiği vurgulanır (Zeng et al., 2025).

Psikolojik gereksinimlerin izlenmesi; Kinezyofobi, çoğu hastada anksiyete ve depresyon gibi duygulanım belirtileriyle birlikte seyrederek; bu nedenle hemşirelik girişimleri yalnız fiziksel aktiviteye odaklanırsa yetersiz kalabilir. Kanıt sentezi, rehabilitasyon sürecinde hastaların psikolojik gereksinimlerinin izlenmesini, olumsuz duygu durumunda iletişimin teşvik edilmesini ve psikolojik destek kaynaklarına yönlendirmeyi önermektedir (Zeng et al., 2025; Ünver et al., 2024; Atta et al., 2024).

Hemşirelik eğitim içeriği; güvenli hareket sınırları, beklenen normal duyular, “alarm bulguları”, sternal önlemler, aktivite-analjezi zamanlaması ve taburculuk sonrası egzersiz planını içermelidir. Eğitim, sadece bilgilendirme değil; aynı zamanda öz-yeterlik odaklı bir davranış değişikliği müdahalesi olarak yapılandırıldığında daha etkilidir (Şahin, 2021).

Kinezyofobide sosyal destek düzeyi, hem gelişim hem de sürdürülme açısından önemli bir belirleyicidir. Kanıt sentezi, sağlık profesyonelleri–hasta–bakım veren arasında aktif etkileşimi; bakım verenin karar verme ve egzersiz sürecini izleme/sürdürme aşamalarına katılmasını; bunun da hastanın egzersiz öz-yeterliliğini güçlendirerek kinezyofobiyi yönetmeye yardımcı olabileceğini belirtir (Atta et al., 2024).

Klinikte hemşire, bakım verenle birlikte gerçekçi hedefler koymalı, ev içi güvenli yürüyüş planını öğretmeli ve olası korku artışlarında nasıl destek olunacağını (teşvik dili, kayıttutma, küçük ödüllendirme) planlamalıdır.

Kinezyofobi taburculuk sonrası da devam edebildiği için (özellikle ilk 1–3 ay), hemşirelik bakımının etkisi “hastanede bitmemelidir”. Kanıt sentezi, taburculuk sonrası rehberliğin sürdürülmesini; sağlık eğitimi, kısa mesaj/telefon görüşmeleri ve dijital sağlık teknolojileriyle ev egzersizinin güvenli biçimde desteklenmesini önermektedir (Zeng et al., 2025; Ünver et al., 2024; Atta et al., 2024).

REFERANSLAR

- Atta, M. H. R., Ahmed, S. A., & El-Sayed, S. E. (2024). The mediating role of cardiac patients' perception of nursing care on the relationship between kinesiophobia, anxiety and depression. *BMC Nursing*, 23, 112. <https://doi.org/10.1186/s12912-024-01892-7>
- Back, M., Jansson, B., Cider, Å., & Herlitz, J. (2020). Fear of movement (kinesiophobia) and its association with physical activity and health-related quality of life after myocardial infarction. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 19(5), 449–457. <https://doi.org/10.1177/1474515120904868>
- Bal, D., & Çilingir, D. (2023). Evaluation of kinesiophobia and fatigue levels of patients who have undergone open heart surgery. *Acibadem University Journal of Health Sciences*, 14(1), 120–128. <https://doi.org/10.31067/acusaglik.1054321>
- Borges, M. G. B., Borges, D. L., Ribeiro, M. O., Lima, L. S. S., Macedo, K. C. M., & Nina, V. J. d. S. (2022). Early mobilization prescription in patients undergoing cardiac surgery: Systematic review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 37(2), 227–238.
- Chen, B., Xie, G., Lin, Y., Chen, L., Lin, Z., You, X., Xie, X., Dong, D., Zheng, X., Li, D., & Lin, W. (2021). A systematic review and meta-analysis of the effects of early mobilization therapy in patients after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*, 100(15), e25314. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025314> PubMed
- Chen, B., Xie, G., Lin, Y., Chen, L., Lin, Z., You, X., Xie, X., Dong, D., Zheng, X., Li, D., & Lin, W. (2021). A systematic review and meta-analysis of the effects of early mobilization therapy in patients after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*, 100(15), e25314. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025314>
- Çinar, H. (2022). Ameliyat öncesi ve sonrası hasta bakımı. N. Öztürk, A. Balmumcu, & E. Ersungur (Ed.), *Evde hasta bakım ilke ve uygulamaları II* (1. baskı, ss. 139–152) içinde. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Khan, H., Kunadian, V., & Timmis, A. (2021). Early mobilization and rehabilitation after cardiac surgery: Current evidence and future directions. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 20(8), 713–721. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab032>
- Kanejima, Y., Shimogai, T., Kitamura, M., Ishihara, K., & Izawa, K. P. (2020). Effect of early mobilization on physical function in patients after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 104, 103513. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103513>

- Keessen, P., den Uijl, I., Visser, B., van den Berg-Emons, H., Latour, C. H. M., Sunamura, M., Jorstad, H. T., Ter Riet, G., Scholte Op Reimer, W. J. M., Kraaijenhagen, R. A., & Ter Hoeve, N. (2020). Barriers and facilitators for early mobilization of patients after cardiac surgery: A qualitative study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 19(8), 673–682. <https://doi.org/10.1177/1474515120931737>
- Liu, L., Yang, Q., Li, T., Xie, H., Zeng, B., Zha, L., & Su, S. (2024). Prevalence and influencing factors of kinesiophobia in patients with heart disease: A meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports*, 14, 18956. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69929-9>
- Lordello, G. G. G., Gama, G. G. G., Rosier, G. L., Viana, P. A. D. C., Correia, L. C., & Ritt, L. E. F. (2020). Effects of cycle ergometer use in early mobilization following cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1177/0269215520901763>
- Lordello, P., Dias, C. M., Salles, I. C., Barbosa, J. M., & Rezende, D. A. (2022). Early mobilization with cycle ergometer in the cardiothoracic intensive care unit after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 36(4), 556–566. <https://doi.org/10.1177/02692155211054164>
- McWilliams, D., Jones, C., Atkins, G., Hodson, J., & Whitehouse, T. (2016). Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial. *Journal of Critical Care*, 33, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.012>
- Santos, P. M. R., Ricci, N. A., Suster, É. A., Paisani, D. M., & Chiavegato, L. D. (2017). Effects of early mobilization in patients after cardiac surgery: A systematic review. *Physiotherapy*, 103(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.08.003>
- Şahin, H. B., Özyemisci-Taskiran, O., & Yücel, E. (2021). The effect of cardiac rehabilitation on kinesiophobia in patients with coronary artery disease. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(2), 203–210. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2021.5164>
- Tekin, N., & Yavuz van Giersbergen, M. (2025). Ameliyat sonrası mobilizasyon: Kanıta dayalı uygulamalar. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 56–72. <https://doi.org/10.59312/ebshealth.1566408>
- Ünver, S., Yıldırım, M., Akbal, S., & Sever, S. (2024). Challenges experienced by cardiac intensive care nurses during first out-of-bed patient mobilization after open-heart surgery: A descriptive phenomenological qualitative study. *Journal of Advanced Nursing*, 80(11), 4616–4628. <https://doi.org/10.1111/jan.16091>

- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)
- Wang, Y., Zeng, Z., Chen, H., & Zhang, L. (2023). Nurses' attitudes toward kinesiophobia management in patients after cardiac surgery: A qualitative study. *BMJ Open*, 13(6), e071234. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071234>
- Yayla, A., & Özer, N. (2019). Effects of early mobilization protocol performed after cardiac surgery on patient care outcomes. *International Journal of Nursing Practice*, 25(6), e12784. <https://doi.org/10.1111/ijn.12784>
- Yakut Özdemir, H., Özalevli, S., Felekoğlu, E., Başkurt, A. A., & Dursun, H. (2023). Kinesiophobia and associated factors in patients with myocardial infarction. *Perceptual and Motor Skills*, 130(6), 2564–2581. <https://doi.org/10.1177/00315125231204059>
- You, M., Mou, C., Luo, H., Song, J., Li, J., Hu, Y., & Song, Z. (2025). Kinesiophobia and associated factors among patients after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Frontiers in Psychiatry*, 16, Article 1584789. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1584789>
- Zeng, Z., Wang, Y., Li, X., Chen, H., & Zhang, L. (2024). Kinesiophobia in patients after cardiac surgery: A scoping review. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24, 52. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03752-1>
- Zeng, Z., Wang, Y., Li, X., & Zhang, L. (2025). Summary of the best evidence for the management of kinesiophobia in patients after cardiac surgery. *BMC Cardiovascular Disorders*, 25, 18. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04018-5>

BÖLÜM 12

Yaşlı Bireylerde Teknoloji ve Hemşirelik

Hande Arıcı Türk¹

¹ Arş. Gör., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0165-8317

GİRİŞ

Dünya genelinde ve Türkiye’de yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) verilerine göre, 2019 yılında dünya çapında 60 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısı yaklaşık 1 milyara ulaşmış olup, bu sayının 2030 yılında 1,4 milyara, 2050 yılında ise 2,1 milyara çıkması beklenmektedir. Benzer şekilde Türkiye’de de demografik yapı hızla değişmekte; yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10,2’ye ulaştığı, bu oranın 2030’da %12,9’a, 2040’ta %16,3’e ve 2060 yılında %22,6’ya yükseleceği öngörülmektedir (TÜİK, 2024). Yaşam süresindeki bu artış, bireylerin daha uzun yıllar yaşamalarını mümkün kılarken, aynı zamanda kronik hastalıkların görülme sıklığının artmasına ve sağlık sistemleri üzerindeki bakım ve maliyet yükünün ağırlaşmasına neden olmaktadır (Fulmer ve ark., 2021; Gudjonsson, 2024). Özellikle çoklu kronik hastalıklar ve fonksiyonel bağımlılık riskinin artması, yaşlı bireylerin uzun süreli ve sürekli sağlık hizmetlerine olan gereksinimini belirgin biçimde artırmaktadır. Bu bağlamda, yaşlı bireylerin mümkün olan en uzun süre sağlıklı, bağımsız ve kaliteli bir yaşam sürdürebilmeleri için sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması kritik bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır (Merih ve ark., 2021; Karakuş ve Özer, 2022).

Geleneksel sağlık hizmetleri, ağırlıklı olarak hemşirelerin doğrudan bakım sunumuna dayalı uygulamalarını kapsamakla birlikte, günümüzde teknolojinin sağlık hizmetlerine entegrasyonu bu yaklaşımı daha kapsamlı, esnek ve etkili bir yapıya dönüştürmektedir. Teknoloji destekli uygulamalar, hemşirelik bakımının sürekliliğini sağlamanın yanı sıra sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmakta ve bakımın niteliğinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır (Merih ve ark., 2021). Bu bağlamda teknoloji, yaşlı bireylerin bakımında hemşirelik uygulamalarını tamamlayan ve güçlendiren temel bir araç haline gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, teknoloji temelli hemşirelik girişimlerinin yaşlı bireylerde yaşam kalitesini artırma, fonksiyonel durumu iyileştirme ve bağımsızlığı destekleme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, söz konusu uygulamaların etik sorunlar, dijital okuryazarlık yetersizliği ve bakım sürecinde insani etkileşimin zayıflaması gibi bazı sınırlılıkları da beraberinde getirdiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, yaşlı bireylerde teknolojinin hemşirelik bakımında kullanımı; sunduğu avantajlar ve olası dezavantajlar birlikte ele alınarak, birey merkezli ve bütüncül bir yaklaşım çerçevesinde değerlendirilmelidir.

Yaşlı Bireylerin Sağlık ve Bakım Gereksinimleri

Yaşlanma, biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan doğal bir süreç olup, bu süreçte ortaya çıkan değişimler bireylerin sağlık durumunu ve bakım gereksinimlerini önemli ölçüde etkilemektedir (Erci, 2020). Yaşlı bireylerin sağlık gereksinimleri yalnızca hastalıkların tedavisiyle sınırlı olmayıp, fonksiyonel bağımsızlığın korunması, yaşam kalitesinin artırılması ve güvenli bir

yaşam ortamının sağlanmasını da kapsamaktadır (Gudjonsson, 2024; Çataloğlu, 2018).

Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler, solunum, kas-iskelet, sinir ve bağışıklık sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişimler, yaşlı bireylerin hastalıklara karşı daha kırılgan hale gelmesine neden olmaktadır. Kas gücünde azalma, denge kaybı, duyu fonksiyonlardaki gerileme ve bağışıklık yanıtının zayıflaması, yaşlı bireylerde enfeksiyon, düşme ve komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu durum, düzenli izlem, erken tanılama ve koruyucu sağlık hizmetlerinin önemini artırmaktadır (Akdemir, 2022; Aylaz, 2018).

Yaşlı bireylerde sağlık bakım gereksinimlerini artıran en önemli faktörlerden biri kronik hastalıkların yaygınlığıdır. Hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hiperlipidemi, demans ve osteoartrit gibi kronik hastalıklar, yaşlı bireylerde sıklıkla bir arada görülmekte ve çoklu ilaç kullanımını beraberinde getirmektedir (Türkiye Yaşlı Sağlığı Raporu, 2021). Çoklu kronik hastalıklar, semptom yönetimini zorlaştırmakta ve bakımın sürekliliğini zorunlu kılmaktadır. Bu doğrultuda yaşlı bireylerde kronik hastalıkların yaygın olması, kısa süreli yöntemlerin etkili olmadığı ve çok yönlü bütüncü bir yaklaşımı / yönetimi gerekli kılmaktadır (Karakuş ve Özer, 2022; Kim ve ark., 2014). Fonksiyonel kapasitede azalma, yaşlı bireylerin bakım gereksinimlerini belirleyen temel unsurlardan biridir. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın azalması, bireyin öz bakım becerilerini sınırlamakta ve dış desteğe olan gereksinimi artırmaktadır. Özellikle mobilite kısıtlılığı, denge sorunları ve düşme riski, yaşlı bireylerin güvenliğini tehdit eden önemli sorunlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle bakım sürecinde, yaşlı bireyin fonksiyonel durumunun düzenli olarak değerlendirilmesi ve bağımsızlığını destekleyici yaklaşımların benimsenmesi büyük önem taşımaktadır (Ulusal Yaşlanma Konseyi, 2022; Dünya Sağlık Örgütü, 2021).

Yaşlı bireylerin sağlık ve bakım gereksinimleri yalnızca fiziksel boyutla sınırlı değildir. Bilişsel gerileme, demans riski, depresyon ve anksiyete gibi ruhsal sorunlar, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli faktörlerdir. Bunun yanı sıra sosyal izolasyon ve yalnızlık, özellikle tek başına yaşayan yaşlı bireylerde sık görülen ve sağlık durumunu olumsuz etkileyen sorunlar arasında yer almaktadır. Bu durum, yaşlı bireylerin psikososyal destek ve etkili iletişim gereksinimini artırmaktadır (Türkiye Yaşlı Sağlığı Raporu, 2021). Hasta güvenliği, yaşlı bireylerin bakımında öncelikli konular arasında yer almaktadır. Düşmeler, ilaç hataları ve ev kazaları, yaşlı bireylerde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen risklerdir. Özellikle polifarmasiye bağlı ilaç etkileşimleri ve yanlış ilaç kullanımı, yaşlı bireylerin sağlık durumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, yaşlı bireylerin bakımında güvenli çevre düzenlemeleri, düzenli izlem ve koruyucu yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır (Türkiye Yaşlı Sağlığı Raporu, 2021; Dünya Sağlık Örgütü, 2021; Hopewell ve ark., 2020; Lee ve Yu, 2020).

Yaşlı bireylerin çok boyutlu sağlık ve bakım gereksinimleri, hemşirelik bakımının bütüncül ve birey merkezli bir yaklaşımla sunulmasını zorunlu kılmaktadır. Hemşireler, yaşlı bireyin fizyolojik, fonksiyonel, psikososyal ve güvenlik gereksinimlerini değerlendirerek bakım sürecinin planlanması ve sürdürülmesinde kilit bir rol üstlenmektedir. Eğitim, danışmanlık ve izlem faaliyetleri, yaşlı bireylerin sağlık durumunun korunması ve geliştirilmesinde hemşirelik bakımının temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Sonuç olarak, yaşlı bireylerin artan ve çeşitlenen sağlık ve bakım gereksinimleri, geleneksel bakım yaklaşımlarının yanı sıra yenilikçi ve destekleyici bakım modellerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu gereksinimler, teknoloji destekli hemşirelik uygulamalarının yaşlı bakımındaki önemini giderek artırmakta ve bakımın niteliğini güçlendiren yeni yaklaşımların önünü açmaktadır.

Yaşlı Bireylerin Bakımında Teknoloji Kullanımının Avantajları

Sağlık teknolojilerindeki hızlı gelişmeler, yaşlı bireylerin bakımında hemşirelik uygulamalarının niteliğini ve kapsamını önemli ölçüde genişletmiştir. Teknoloji destekli bakım yaklaşımları, yaşlı bireylerin sağlık gereksinimlerinin daha etkin biçimde karşılanmasına olanak tanırken, bakımın sürekliliğini ve erişilebilirliğini artıran önemli avantajlar sunmaktadır (Merih ve ark., 2021). Özellikle kronik hastalıkların yaygın olduğu yaşlı nüfusta, teknoloji kullanımı bakım süreçlerinin daha sistematik ve izlenebilir hale gelmesini sağlamaktadır (Karakuş ve Özer, 2022).

Teknoloji, yaşlı bireylerin yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık süreçlerinin etkin biçimde yönetilmesinde giderek daha merkezi bir rol üstlenmektedir. Güncel çalışmalar, teknoloji destekli uygulamaların yaşlı bireylerin bağımsızlıklarını sürdürmelerine katkı sağladığını ve sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırdığını bildirmektedir (Su ve ark., 2021). Dijital sağlık uygulamaları, giyilebilir teknolojiler, yapay zekâ temelli sağlık yönetim sistemleri ve sanal gerçeklik (VR) uygulamaları, yaşlı bireylerin sağlık durumlarının izlenmesini destekleyerek bakım süreçlerini daha bütüncül ve sürdürülebilir hale getirmektedir (Albarqı, 2024). Özellikle giyilebilir sağlık teknolojileri ve akıllı ev sistemleri, yaşlı bireylerin güvenliğinin sağlanmasında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde yaşamsal belirtiler düzenli olarak izlenebilmekte, düşme ve acil durumlar erken dönemde tespit edilebilmekte ve gerekli durumlarda sağlık ekiplerine hızlı biçimde bilgi aktarılabilir (Su ve ark., 2021; Karakuş ve Özer, 2022; Alruwaili ve ark., 2023). Mobil sağlık uygulamaları ise sağlık verilerinin anlık olarak kaydedilmesine ve izlenmesine olanak tanıyarak, yaşlı bireylerin kendi sağlık yönetimlerine aktif katılımını desteklemektedir (Karakuş ve Özer, 2022).

Teknolojinin yaşlı bakımındaki katkıları yalnızca fiziksel sağlıkla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda psikososyal iyilik halini de olumlu yönde etkilemektedir. Dijital iletişim araçları ve çevrim içi platformlar, yaşlı bireylerin sosyal etkileşimlerini artırarak yalnızlık ve sosyal izolasyonun azaltılmasına

katkı sağlamaktadır. Özellikle bakım evlerinde yaşayan yaşlı bireyler için bu tür uygulamalar, sosyal bağıllığı güçlendiren ve ruhsal iyilik halini destekleyen önemli araçlar olarak değerlendirilmektedir (Chen ve Schulz, 2016; Chang ve ark., 2024). Bunun yanı sıra, sanal gerçeklik temelli uygulamalar ve dijital bilişsel egzersiz programlarının, demans ve bilişsel gerileme gibi durumların ilerlemesini yavaşlatmada destekleyici bir rol üstlendiği bildirilmektedir (Liao ve ark., 2019; Barsasella ve ark., 2021). Acil durum yönetiminde teknoloji kullanımı da yaşlı bireylerin güvenliğini artıran önemli bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Akıllı cihazlar, tıbbi alarm sistemleri ve uzaktan izlem teknolojileri, ani sağlık sorunlarının hızlı bir şekilde fark edilmesini ve zamanında müdahale edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu durum, yaşlı bireylerde komplikasyon riskinin azaltılmasına ve bakım sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (Stavropoulos ve ark., 2020; Merih ve ark., 2021). Genel olarak değerlendirildiğinde, teknoloji kullanımının yaşlı bireylerin sağlık ve bakım süreçlerini iyileştirdiği ve sağlık sistemlerinin etkinliği ile sürdürülebilirliğini desteklediği görülmektedir.

Hemşireler, yaşlı bireylerin sağlık yönetiminde temel bir role sahip olup, teknolojinin hemşirelik bakımına entegrasyonu sunulan hizmetlerin etkinliğini ve verimliliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Tele-sağlık uygulamaları ve uzaktan hasta izlem sistemleri, yaşlı bireylerin sağlık durumlarının düzenli olarak takip edilmesine olanak tanıyarak özellikle kronik hastalık yönetiminde etkili bir araç olarak kullanılmaktadır (Merih ve ark., 2021; Alruwaili ve ark., 2023; Albarqi, 2024). Elektronik sağlık kayıtları ve yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri ise hemşirelerin hasta verilerini bütüncül biçimde analiz etmelerini sağlayarak bireye özgü bakım planlarının oluşturulmasını kolaylaştırmaktadır (Merih ve ark., 2021; Alruwaili ve ark., 2023).

Giyilebilir teknolojiler ve mobil sağlık uygulamaları sayesinde yaşamsal bulguların sürekli izlenmesi mümkün olmakta, erken tanı ve müdahale süreçleri hızlanmaktadır (Karakuş ve Özer, 2022). Ayrıca sanal gerçeklik destekli terapi uygulamalarının depresyon, anksiyete ve kronik ağrı gibi yaşlı bireylerde sık görülen sağlık sorunlarının yönetiminde umut vadeden yaklaşımlar sunduğu bildirilmektedir (Barsasella ve ark., 2021; Liao ve ark., 2019; Kurt ve Özcan, 2024). Bu yönüyle teknoloji, hemşirelik bakımını destekleyen ve yaşlı bireylerin bütüncül sağlık gereksinimlerine yanıt veren güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Yaşlı Bireylerin Bakımında Teknoloji Kullanımının Dezavantajları

Teknoloji temelli uygulamalar yaşlı bakımında önemli fırsatlar sunmakla birlikte, bu uygulamaların kullanımı çeşitli sınırlılıkları ve riskleri de beraberinde getirmektedir. Yaşlı bireylerin fiziksel, bilişsel ve psikososyal özellikleri dikkate alınmadan geliştirilen teknolojik çözümler, bakım süreçlerinde eşitsizliklere ve yeni sorun alanlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Bertolazzi ve ark.,

2024). Bu nedenle teknoloji kullanımının olası dezavantajlarının bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Yaşlı bireylerde teknoloji kullanımını sınırlayan temel faktörlerden biri dijital okuryazarlık düzeyinin düşüklüğüdür. Görme, işitme ve ince motor becerilerdeki yaşa bağlı gerilemeler, dijital cihazların ve uygulamaların etkin kullanımını zorlaştırabilmektedir. Ayrıca bilişsel yavaşlama, dikkat ve hafıza sorunları, karmaşık arayüzlerin anlaşılmasını güçleştirmekte ve teknolojiye yönelik isteksizliğe yol açabilmektedir (Bertolazzi ve ark., 2024; Karakuş ve Özer, 2022; Chen ve Chan, 2014). Bu durum, teknolojinin bakım süreçlerinde destekleyici bir araç olmaktan ziyade dışlayıcı bir faktör haline gelmesine neden olabilmektedir. Teknoloji kullanımının bir diğer önemli dezavantajı etik ve mahremiyetle ilgili sorunlardır. Dijital sağlık uygulamaları, giyilebilir cihazlar ve uzaktan izlem sistemleri aracılığıyla toplanan kişisel sağlık verilerinin güvenliği, yaşlı bireyler açısından ciddi bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Veri gizliliğinin yeterince sağlanamaması, yetkisiz erişim ve veri ihlali riski, yaşlı bireylerin sağlık bilgilerinin korunmasını tehdit edebilmektedir (Bertolazzi ve ark., 2024; Yusif ve ark., 2016). Ayrıca bilişsel kapasitesi sınırlı olan yaşlı bireylerde bilgilendirilmiş onam sürecinin sağlıklı yürütülememesi, etik açıdan önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir.

Teknolojinin bakım süreçlerine yoğun biçimde entegre edilmesi, hemşire–hasta etkileşiminin azalması riskini de beraberinde getirmektedir. Yüz yüze iletişimin azalması, bakımın insani ve duygusal boyutunun zayıflamasına yol açabilmekte; bu durum özellikle yalnız yaşayan veya bakım kurumlarında kalan yaşlı bireylerde psikososyal gereksinimlerin yeterince karşılanamamasına neden olabilmektedir (Chang ve ark., 2024; Chen ve Schulz, 2016). Ayrıca, bazı yaşlı bireylerin telefon ya da dijital ortamlar aracılığıyla gerçekleştirilen görüşmeleri tıbbi bir bakım ya da müdahale olarak algılamadığı, bu nedenle bu tür uygulamalara yönelik katılım ve etkileşim düzeylerinin sınırlı kalabildiği bildirilmektedir (Khanassov ve ark., 2024). Bu durum, teknoloji temelli bakım girişimlerinin etkinliğini artırabilmek için iletişim biçimlerinin yaşlı bireylerin algısal, bilişsel ve duygusal gereksinimlerine uygun şekilde yapılandırılmasının önemini göstermektedir. Teknolojiye aşırı bağımlılık ise bakım sürecinin mekanikleşmesine ve birey merkezli yaklaşımın geri planda kalmasına yol açabilmektedir.

Ekonomik ve yapısal sınırlılıklar da teknoloji kullanımının önemli dezavantajları arasında yer almaktadır. Giyilebilir cihazlar, akıllı ev sistemleri ve ileri teknolojiye sahip dijital sağlık uygulamaları yüksek maliyetler gerektirebilmekte; bu durum sosyoekonomik düzeyi düşük olan yaşlı bireylerin bu hizmetlere erişimini kısıtlamaktadır (Merih ve ark., 2021). Ayrıca sağlık kurumlarında altyapı eksiklikleri, teknik destek yetersizliği ve personelin teknolojiye uyum sürecindeki güçlükler, uygulamaların etkinliğini sınırlayabilmektedir (Albarqı, 2024). Teknoloji kullanımının bir diğer sınırlılığı, teknik arızalar ve sistem hatalarıdır. Elektronik cihazlarda yaşanan yazılım veya

donanım sorunları, veri kaybına, yanlış ölçümlere ve bakım kararlarının hatalı verilmesine yol açabilmektedir. Özellikle uzaktan izlem sistemlerinde yaşanabilecek teknik aksaklıklar, yaşlı bireylerin güvenliğini tehdit eden sonuçlar doğurabilmektedir (Stavropoulos ve ark., 2020). Bu durum, teknolojiye dayalı bakım modellerinin mutlaka profesyonel insan denetimi ile desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak teknoloji kullanımı, yaşlı bireylerin bakımında önemli avantajlar sunmakla birlikte; dijital okuryazarlık yetersizliği, etik ve mahremiyetle ilişkili sorunlar, ekonomik kısıtlılıklar ve bakımın insani boyutunun zayıflaması gibi çeşitli dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle teknolojinin yaşlı bakımında kullanımı, bireysel farklılıklar dikkate alınarak, bütüncül hemşirelik bakımını temel alan ve etik ilkeler doğrultusunda yapılandırılan bir yaklaşım çerçevesinde planlanmalıdır.

Sonuç ve Öneriler

Yaşlı bireylerin artan ve çeşitlenen sağlık ve bakım gereksinimleri, teknoloji destekli hemşirelik uygulamalarının yaşlı bakımında giderek daha önemli bir konuma gelmesini zorunlu kılmaktadır. Teknoloji; bakımın sürekliliğini sağlaması, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırması, erken tanı ve müdahaleyi desteklemesi ve yaşlı bireylerin bağımsızlığını artırması açısından önemli katkılar sunmakla birlikte, bu katkıların etkili olabilmesi teknolojinin bireyin özelliklerine uygun biçimde kullanılmasına bağlıdır. Bu nedenle yaşlı bireylerin bilişsel, fiziksel, psikososyal ve sosyoekonomik farklılıkları göz önünde bulundurulmalı; dijital okuryazarlık düzeylerini artırmaya yönelik destekleyici girişimler planlanmalıdır. Hemşirelerin, teknoloji temelli bakım uygulamalarını bütüncül hemşirelik yaklaşımı doğrultusunda yapılandırması, bakım sürecinde yüz yüze iletişimi ve insani etkileşimi koruyan hibrit modelleri benimsemesi ve teknolojiyi bakımın yerine geçen değil, bakımı güçlendiren bir araç olarak kullanması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca veri güvenliği, mahremiyet ve bilgilendirilmiş onam süreçlerine ilişkin etik ilkelere titizlikle uyulmalı; yaşlı bireylerin haklarını koruyan yasal ve kurumsal düzenlemeler desteklenmelidir. Hemşirelik eğitim programlarında geronteknoloji, dijital sağlık ve telehemşirelik konularına daha geniş yer verilmesi, sağlık kurumlarında teknik altyapının güçlendirilmesi ve yaşlı bakımında teknoloji kullanımının klinik sonuçlara etkisini değerlendiren bilimsel araştırmaların artırılması, hem bakım kalitesinin yükseltilmesine hem de sağlık sistemlerinin uzun vadeli sürdürülebilirliğine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Akdemir N. (2022). Temel Geriatri ve Hemşirelik Bakımı. Tüed Eğitim Yayınları Ankara.
- Albarqi, M. N. (2024). Exploring the Effectiveness of Technology-Assisted Interventions for Promoting Independence in Elderly Patients: A Systematic Review. *Healthcare*, 12(21), 2105. <https://doi.org/10.3390/healthcare12212105>
- Alruwaili, M. M., Shaban, M., ve Elsayed Ramadan, O. M. (2023). Digital Health Interventions for Promoting Healthy Aging: A Systematic Review of Adoption Patterns, Efficacy, and User Experience. *Sustainability*, 15(23), 16503. <https://doi.org/10.3390/su152316503>
- Aylaz, R. (2018) Sağlığı korumak ve geliştirmeye yönelik girişimler ve politikalar, Yaşam boyu sağlığı geliştirme, In: B. Erci, D. Kılıç, & D. Adıbelli (ed), Bölüm 1/3, Anadolu nobel tıp kitabevleri, Elazığ, 38-50.
- Barsasella, D., Liu, M. F., Malwade, S., Galvin, C. J., Dhar, E., Chang, C.-C., Li, Y.-C. J., ve Syed-Abdul, S. (2021). Effects of virtual reality sessions on the quality of life, happiness, and functional fitness among the older people: A randomized controlled trial from Taiwan. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 200, 105892. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105892>
- Bertolazzi, A., Quaglia, V., & Bongelli, R. (2024). Barriers and facilitators to health technology adoption by older adults with chronic diseases: an integrative systematic review. *BMC public health*, 24(1), 506. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18036-5>
- Chang, F., Wang, G. ve Gu, Z. (2024). Navigating challenges and opportunities in community-based interventions for promoting active aging: A systematic review of the roles of technology. *Innovation in Aging*, 8(10), igae077. <https://doi.org/10.1093/geroni/igae077>
- Chen, K., & Chan, A. H. (2014). Gerontechnology acceptance by elderly Hong Kong Chinese: a senior technology acceptance model (STAM). *Ergonomics*, 57(5), 635–652. <https://doi.org/10.1080/00140139.2014.895855>
- Chen, Y. R., & Schulz, P. J. (2016). The Effect of Information Communication Technology Interventions on Reducing Social Isolation in the Elderly: A Systematic Review. *Journal of medical Internet research*, 18(1), e18. <https://doi.org/10.2196/jmir.4596>
- Çataloğlu S. (2018). Yaşlılık, Değer ve Teknoloji. *Uluslararası İnsan Çalışmaları Dergisi / International Journal of Human Studies*, 1:27-35.
- Doğan Merih, Y., Ertürk, N., Yemenici, M. ve Satman, İ. (2021). Evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımı. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 4(3), 76–89. <https://doi.org/10.54537/tusebdergisi.1037224>

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), (2021), Step safely: strategies for preventing and managing falls across the life-course, Geneva, ISBN 978-92-4-002191-4.
- Erci, B. (2020). Halk Sağlığı Hemşireliği, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti, İstanbul. S:99.
- Fulmer, T., Reuben, D. B., Auerbach, J., Fick, D. M., Galambos, C. ve Johnson, K. S. (2021). Actualizing better health and health care for older adults. *Health Affairs*, 40(2), 219–225. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01470>
- Gudjonsson, M. C. (2024). Impact of physical activity on physical and cognition function among community-living older adults. *Advances in Geriatrics and Gerontology – Challenges of the New Millennium*, 1–17. <https://doi.org/10.5772/intechopen.114091>
- Hopewell, S., Copsey, B., Nicolson, P., Adedire, B., Boniface, G., & Lamb, S. (2020). Multifactorial interventions for preventing falls in older people living in the community: a systematic review and meta-analysis of 41 trials and almost 20 000 participants. *British journal of sports medicine*, 54(22), 1340–1350. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100732>
- Karakuş, Z. ve Özer, Z. (2022). Kronik hastalığa sahip yaşlı bireylerde mobil sağlık uygulamalarının kullanımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 391-395.
- Khanassov, V., Ilali, M., Ruiz, A. S., Rojas-Rozo, L., & Sourial, R. (2024). Telemedicine in primary care of older adults: a qualitative study. *BMC primary care*, 25(1), 259. <https://doi.org/10.1186/s12875-024-02518-x>
- Kim, H-S., Lee, K-H., Kim, H., Kim, J.H. (2014). Using mobile phones in healthcare management for the elderly. *Maturitas*, 79(4), 381-8.
- Kurt, G., Keser Özcan, N. (2024). The effect of virtual reality on pain and anxiety management during pelvic examination: A randomized controlled trial. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 69(4), 543–549. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13587>
- Lee, S. H., & Yu, S. (2020). Effectiveness of multifactorial interventions in preventing falls among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 106, 103564. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103564>
- Liao, Y. Y., Tseng, H. Y., Lin, Y. J., Wang, C. J. ve Hsu, W. C. (2019). Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(1), 47–57. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05899-4>

- Stavropoulos, T. G., Papastergiou, A., Mpaltadoros, L., Nikolopoulos, S. ve Kompatsiaris, I. (2020). IoT wearable sensors and devices in elderly care: A literature review. *Sensors*, 20(10), 2826. <https://doi.org/10.3390/s20102826>
- Su, Z., Meyer, K., Li, Y., McDonnell, D., Mathew Joseph, N., Li, X., Du, Y., Advani, S., Cheshmehzangi, A., Ahmad, J., Pereira da Veiga, C., Chung, R. Y.-N., Wang, J. ve Hao, X. (2021). Technology-based interventions for nursing home residents: A systematic review protocol. *BMJ Open*, 11(12), e056142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056142>
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2024). İstatistiklerle yaşlılar, 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2023-53710>
- Türkiye Yaşlı Sağlığı Raporu: Güncel Durum, Sorunlar ve Kısa-Orta Vadeli Çözümler. 2021. Karan MA, Satman İ (Editörler). Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü Yayın No: 48569, İstanbul
- Ulusal Yaşlanma Konseyi [NCOA], 2022, Falls prevention for older adults, <https://www.ncoa.org/older-adults/health/prevention/falls-prevention>
- World Health Organization. (t.y.). Ageing and health. https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
- Yusif, S., Soar, J., & Hafeez-Baig, A. (2016). Older people, assistive technologies, and the barriers to adoption: A systematic review. *International journal of medical informatics*, 94, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.07.004>

BÖLÜM 13

Kolloidal Gümüşün Tanımı, Toksikokinetiği ve Sağlık Üzerine Etkileri

Leyla Mis¹

¹ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi /Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5110-2862>

Giriş

Gıda, takviye edici ürünler ve tamamlayıcı uygulamalar alanında son yıllarda artan ürün çeşitliliği, bu ürünlerin güvenilirliği ve toksikolojik profillerinin bilimsel olarak değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Özellikle esansiyel olmayan elementler içeren ve biyolojik etkileri yeterince tanımlanmamış maddeler, uzun süreli ve kontrolsüz kullanımları nedeniyle halk sağlığı açısından önemli riskler oluşturabilmektedir (Drake & Hazelwood, 2005). Bu bağlamda kolloidal gümüş, alternatif sağlık uygulamalarında yaygın biçimde kullanılan ancak güvenlik profili ciddi şekilde tartışmalı olan maddelerden biridir.

Gümüş, periyodik tabloda ağır metaller grubunda yer almakta olup, insan metabolizmasında bilinen herhangi bir fizyolojik veya biyokimyasal işlevi bulunmamaktadır. Beslenme bilimi açısından değerlendirildiğinde, gümüş esansiyel bir mikro veya makro element olarak tanımlanmamakta; aksine organizmada sınırlı atılım kapasitesi nedeniyle potansiyel olarak biriken toksik bir element olarak kabul edilmektedir (World Health Organization [WHO], 2002). Oral yolla alınan gümüşün biyoyararlanımı görece düşük olmakla birlikte, kronik maruziyet durumlarında dokularda kümülatif birikim meydana gelmektedir.

Kolloidal gümüş ürünleri genellikle saf veya deiyonize su içerisinde askıda bulunan metalik gümüş nanopartikülleri veya gümüş iyonları içermektedir. Bu partiküllerin boyutu, yüzey özellikleri ve agregasyon durumu, biyolojik sistemlerle etkileşimlerini belirleyen temel faktörlerdir. Nanopartikül formundaki gümüşün hücresel düzeyde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırarak oksidatif stres, protein yapısında bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmalar üzerinden toksisiteye yol açabildiği gösterilmiştir (Kim et al., 2009). Bu durum, kolloidal gümüşün klasik ağır metal toksisitesi ile nanoteknolojiye özgü toksikolojik özellikleri bir arada taşımasına neden olmaktadır.

Toksikoloji literatüründe kolloidal gümüş maruziyetine bağlı olarak tanımlanan en karakteristik klinik tablo argyriosis olup, bu durum gümüşün uzun süreli birikimine bağlı gelişen, geri dönüşü olmayan bir pigmentasyon hastalığıdır (Drake & Hazelwood, 2005). Bunun yanı sıra, deneysel ve gözlemsel çalışmalar gümüş maruziyetinin yalnızca dermatolojik etkilerle sınırlı olmadığını; karaciğer, böbrek ve sinir sistemi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Lansdown, 2010). Bu yönüyle kolloidal gümüş, beslenme ve gıda güvenliği perspektifinden değerlendirildiğinde, kanıta dayalı bir yararı bulunmayan ve potansiyel toksik riskler barındıran bir maruziyet kaynağı olarak öne çıkmaktadır.

Kolloidal Gümüşün Tanımı ve Fiziksel Özellikleri

Kolloidal gümüş, genellikle saf veya deiyonize su içerisinde dağılmış mikroskobik gümüş parçacıkları (Ag^0) veya gümüş iyonları (Ag^+) içeren bir süspansiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu parçacıkların boyutu çoğunlukla nanometre ölçeğinde olup, çözeltinin stabilitesi partikül büyüklüğü, yüzey yükü ve ortamın kimyasal özelliklerine bağlıdır (Drake & Hazelwood, 2005; Lansdown, 2010). Uygulama türlerinin çeşitliliğini karşılamak için, gümüş tuzları ve kolloidal gümüş gibi birçok farklı gümüş bileşiği formu geliştirilmiştir. Dahası, 'gümüş nanopartiküller ($AgNPs$)' teriminin ortaya çıkması, gümüş kullanımını derinden etkilemiş ve elementel gümüş içeren yeni bir ticari ürün neslinin önünü açmıştır. $AgNP$ 'lerin kolloidal formda üretilmesi ve karakterizasyonu, yalnızca parçacıkların nano ölçeğe sahip olmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda stabil bir dağılım ve kontrollü yüzey özellikleri gerektirir. Bu özellikler üretim yöntemine, stabilizatör varlığına ve ortam koşullarına bağlı olarak değişir.

$AgNP$ 'lerin olağanüstü fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri, araştırmaların ilgisini çekmiştir. Boyuta bağlı olarak değişen optik ve katalitik davranışları sayesinde $Ag NP$ 'ler, özellikle biyolojik ve biyomedikal uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir. $Ag NP$ 'lerin insan derisinden sistemik dolaşıma geçmediğinin bildirilmesi, bu partiküllerin çeşitli kozmetik formülasyonlarda güvenli bir koruyucu ajan olarak endüstriyel ölçekte tercih edilmesine olanak sağlamıştır. $Ag NP$ 'lerle ilgili araştırmalardaki gereksinimleri ve harcamaları gösteren istatistikler, bu moleküllerin ilgi düzeyini ortaya koymaktadır. $Ag NP$ 'lerin katalitik, fiziksel ve optik performansları üzerinde; partikül boyutu, boyut dağılımı, morfolojik yapı ve yüzey özelliklerinin belirleyici rol oynadığı belirtilmiştir. Bu özellikler, kaplama maddeleri ve stabilizasyon ajanlarının kullanımı da dâhil olmak üzere farklı sentez yaklaşımlarıyla kontrollü biçimde değiştirilebilmektedir. $Ag NP$ 'lerin morfolojik özellikleri, hedeflenen uygulama alanına göre şekillenmektedir.

Kolloidal gümüş, alternatif tıp uygulamalarında antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu iddiasıyla yaygın şekilde pazarlanmakta; ancak bu iddiaların önemli bir kısmı kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmemektedir (Fung & Bowen, 1996; FDA, 1999).

Kolloidal gümüş, 1–1000 nm boyut aralığında olup gümüş parçacıklarının sıvı bir dispersiyonudur. $AgNP$ süspansiyonları ise 1–100 nm aralığında olduğu tanımlanmıştır. Kolloidal gümüş uygulamaları formülasyonların aynı zamanda $AgNP$ süspansiyonları da olabilir (Jefferson, W. 2003).

Gümüşün İnsan Vücudundaki Fizyolojik Rolü ve Toksikokinetiği

Gümüş, biyolojik açıdan değerlendirildiğinde insan vücudunda bilinen bir fizyolojik işlevi olmayan ve esansiyel kabul edilmeyen bir elementtir (World Health Organization [WHO], 2002). Yani fizyolojik fonksiyonların sürdürülebilirliği açısından zorunlu rolleri üstlenmediği kabul edilmesine rağmen biyolojik sistemlerle etkileşime girebilen ve özellikle antimikrobiyal özellikleri nedeniyle dolaylı fizyolojik etkiler oluşturabilen bir elementtir. Bu nedenle gümüş alımının beslenme açısından zorunlu bir gerekliliği bulunmamaktadır.

Gümüşe maruziyet oral, inhalasyon veya dermal yollarla gerçekleşebilmekte; gastrointestinal sistemden emilim genel olarak sınırlı olmakla birlikte, bazı gümüş tuzlarında veya belirli maruziyet koşullarında vücutta anlamlı düzeyde tutulma (retansiyon) görülebildiği bildirilmektedir (Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 1990). ATSDR derlemesi, insanlarda nicel absorpsiyon verilerinin sınırlı olduğunu vurgulamakla birlikte, özellikle kronik maruziyetlerde gümüşün dokularda kümülatif birikebildiğini ve bunun en tipik klinik yansımasının argyria/argyriosis olduğunu belirtmektedir (ATSDR, 1990).

Emilen fraksiyonun dolaşım sonrası dağılımında karaciğer, böbrekler, dalak, deri ve sinir sistemi gibi dokular ön plana çıkmakta; bu birikim özellikle retiküloendotelial sistem dokularında belirgin olabilmektedir (Drake & Hazelwood, 2005). Gümüşün eliminasyonu göreceli olarak yavaş olup, bu durum kronik maruziyetlerde vücut yükünün artmasına ve dokularda birikimin ilerlemesine zemin hazırlamaktadır (WHO, 2002). Ag^+ iyonları, özellikle proteinlerin yapısında bulunan sülfhidril ($-SH$) gruplarına yüksek afinite gösterir. Bu bağlanma, enzimlerin konformasyonunu bozarak fonksiyonel inaktivasyona yol açabilir. Bu mekanizma, gümüşün antimikrobiyal etkilerinin temelini oluşturmakla birlikte, insan hücrelerinde yüksek dozlarda toksik etkilere de neden olabilmektedir. Gümüşün insan vücudundaki en belirgin fizyolojik etkileşimlerinden biri deri ve mukozal yüzeyler düzeyinde gerçekleşir. Sağlam epidermal bariyer üzerinden gümüş penetrasyonunun son derece sınırlı olduğu gösterilmiştir; bu durum, gümüş içeren topikal ürünlerin görece güvenli kabul edilmesinin temel nedenlerinden biridir. Stratum corneum tabakası, gümüş partiküllerinin ve iyonlarının penetrasyonunu büyük ölçüde engelleyen temel yapı olarak kabul edilmektedir. Buna karşın, deri bütünlüğünün bozulduğu yanık, ülser, abrazyon veya dermatolojik hastalık durumlarında gümüşün penetrasyonu artabilmektedir. Özellikle yanık tedavisinde kullanılan gümüş sülfadiazin gibi preparatların uzun süreli ve geniş yüzey alanına uygulanması sonucunda, sınırlı da olsa sistemik emilim bildirilmiştir. Bu durum, gümüşün deri ile etkileşiminin fizyolojik koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Gümüş iyonları (Ag^+), bakteriyel hücre duvarı ve membran proteinlerine bağlanarak hücre geçirgenliğini bozmakta; enzimatik sistemleri inhibe ederek mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir. Bu özellik, gümüşün

özellikle yanık yaralarında ve kronik enfekte yaralarda tercih edilmesinin temel nedenidir (Lansdown, 2010).

Standart toksikoloji ve klinik toksikoloji kaynaklarında da gümüş maruziyetinin uzun süreli sonuçları (özellikle kalıcı pigmentasyon) klasik bir örnek olarak ele alınmaktadır. Gümüş toksikolojisi; metalik gümüş, gümüş iyonları (Ag^+) ve gümüş nanopartikülleri (Ag NP'ler) gibi farklı formların emilim, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Klaassen, 2013; Hoffman et al., 2015).

İçme suyu bağlamında WHO ve Health Canada teknik dokümanları, gümüşün belirli özel kullanım senaryolarında (ör. antimikrobiyal amaçla) suya geçebileceğini ve yaşam boyu maruziyetin yönetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Health Canada, 2009; WHO, 2002).

3. Gümüşe Bağlı Toksik Etkiler ve Argyriosis

Gümüş maruziyeti ile ilişkili en iyi tanımlanmış toksikolojik tablo argyriosis (argyriya) olup, bu durum gümüşün deri ve mukozal dokularda birikmesi sonucu ortaya çıkan kalıcı bir pigmentasyon bozukluğudur (Brandt et al., 2005; Steck, 2024). Argyriosis, özellikle güneşe maruz kalan bölgelerde daha belirgin olmak üzere ciltte ve mukozalarda geri dönüşü olmayan mavimsi-gri renk değişiklikleri ile karakterizedir ve bu değişiklikler genellikle ömür boyu kalıcıdır (Steck, 2024).

Histopatolojik olarak, gümüş iyonları veya parçacıkları dermiste birikerek gümüş sülfür (Ag_2S) ve gümüş selenid (Ag_2Se) gibi düşük çözünürlüklü kompleksler oluşturur. Bu kompleksler ışığa maruziyeti takiben fotoredüksiyon mekanizmaları ile koyu pigmentler haline dönüşür ki bu da mavimsi-gri renk değişimini açıklar (WHO, 2002; Lansdown, 2010)

Bunun ötesinde, gümüşe bağlı toksik etkiler yalnızca dermatolojik pigmentasyonla sınırlı değildir. Soluble gümüş bileşiklerine kronik maruziyet, karaciğer ve böbrek tutulumu başta olmak üzere hepatik, renal, hematolojik ve gastrointestinal irritasyon gibi sistemik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Drake & Hazelwood, 2005). ATSDR'nin toksikoloji profiline göre, uzun süreli gümüş maruziyeti organizmanın çeşitli bölgelerinde gümüş birikimine neden olabilir ve bu birikim, böbrek fonksiyon bozukluklarına ve diğer organik etkilenimlere yol açabilir (ATSDR, 1990).

Gümüş nanopartikülleri özelinde yapılan toksisite çalışmaları, bu partiküllerin hücre içine giriş sonrası reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına, antioksidan savunma sistemlerinin baskılanmasına ve DNA hasarına yol açtığını göstermektedir; bu mekanizmalar karaciğer, böbrek, sinir sistemi ve pulmoner dokularda daha geniş toksik etkilerle ilişkilendirilmiştir. g NP maruziyetine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin, DNA zincir kırıkları, baz modifikasyonları ve kromozomal anormallikler ile ilişkili olduğu; dolayısıyla genotoksik etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Bu moleküler hasarların onarım

mekanizmalarını aşması durumunda, hücre döngüsü apoptoz veya nekroz gibi hücrel kader süreçlerinin aktive olduğu gösterilmiştir. Söz konusu mekanizmalar, Ag NP'lerin yalnızca hücrel düzeyde değil, aynı zamanda doku ve organ düzeyinde de toksik etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Kim et al., 2009). Nanopatikül formların iyonik gümüşten farklı toksik profillere sahip olabileceği, immün yanıtları ve hücre sinyal yollarlarını modüle etme potansiyeli ile desteklenmiştir.

Olgu raporları da kronik gümüş içeren takviyeler veya alternatif tedavi amaçlı ürün kullanımı ile argyriosis vakalarının arttığını göstermektedir. Beş yıldan uzun süren kolloidal gümüş tüketimi sonrası yayılan mavimsi cilt pigmentasyonu ile başvuran vakalar tıbbi literatürde belgelenmiştir (Kwon et al., 2009). Bu raporlar, maruziyet süresi ile toksik etkiler arasında güçlü bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, gümüş maruziyeti sonucunda ortaya çıkan toksik etkiler dermatolojik pigmentasyonun ötesine geçmekte; sistemik organ toksisitesi, oksidatif stres, genotoksisite ve potansiyel nörotoksik etkiler gibi geniş kapsamlı biyolojik etkiler gösterebilmektedir. Bu nedenle, gümüşün vücutta birikme potansiyeli ve toksik etkileri, özellikle uzun süreli veya yüksek doz maruziyeti bağlamında halk sağlığı açısından ciddi bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.

4. Düzenleyici Kurumların Değerlendirmeleri ve Yasal Durum

Gümüşün potansiyel toksik etkileri, insan beslenmesinde bilinen herhangi bir fizyolojik rolünün bulunmaması ve güvenli kullanımına ilişkin yeterli bilimsel verinin mevcut olmaması nedeniyle, ulusal ve uluslararası düzenleyici otoriteler gümüşün gıda ve takviye edici ürünlerde kullanımını uygun bulmamıştır (EFSA, 2008; WHO, 2002; FDA, 1999).

European Food Safety Authority (EFSA), 2008 yılında yayımladığı bilimsel görüşünde, gümüş hidrosolün gıda takviyelerinde besinsel kaynak olarak kullanımına ilişkin güvenlik değerlendirmesini ele almıştır. EFSA Paneli, gümüşün insan beslenmesinde bilinen herhangi bir fizyolojik rolü veya esansiyel fonksiyonu bulunmadığını; ayrıca gümüş hidrosolün toksikokinetiği, uzun dönem maruziyet etkileri ve güvenli alım düzeyine (ADI veya UL) ilişkin yeterli bilimsel verinin mevcut olmadığını belirtmiştir. Panel, gümüşün vücutta birikme potansiyeli ve argyriosis gibi geri dönüşü olmayan advers etkiler göz önüne alındığında, gümüş hidrosolün gıda takviyelerinde “besinsel kaynak” olarak güvenli biçimde değerlendirilemeyeceği sonucuna varmış ve bu nedenle gıda takviyelerine eklenmesini destekleyecek bilimsel bir gerekçe bulunmadığını açıkça ifade etmiştir (EFSA, 2008).

Türkiye’de gümüşün takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin düzenleyici yaklaşım, Türk Gıda Kodeksi kapsamında yürürlükte olan takviye edici gıdalar

mevzuatı çerçevesinde “Kullanımı Yasak ve Kısıtlı Maddeler Listesi” incelendiğinde, gümüşün takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilmediği görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde U.S. Food and Drug Administration (**FDA**), kolloidal gümüş ve gümüş tuzları içeren ürünlerin hastalıkların önlenmesi veya tedavisi amacıyla kullanılmasına yönelik iddialarını bilimsel olarak geçersiz kabul etmektedir. FDA, 1999 yılında yayımladığı Federal Register Final Rule ile kolloidal gümüş içeren ürünlerin “genel olarak güvenli ve etkili” (GRASE) olmadığını hükme bağlamış ve bu ürünlerin onaysız ve yanıltıcı sağlık beyanları içeren ürünler olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (FDA, 1999).

Benzer şekilde, Health Canada, kolloidal gümüş içeren ürünlerin yetkisiz sağlık iddialarıyla pazarlanmasına karşı tüketicileri uyarılmış; gümüşün gıda takviyelerinde kullanımını destekleyecek yeterli güvenlik verisinin bulunmadığını bildirmiştir (Health Canada, 2009). Health Canada tarafından yayımlanan teknik dokümanlarda, kronik gümüş maruziyetinin argyriosis gibi geri dönüşü olmayan etkilere yol açabileceği özellikle vurgulanmaktadır.

Ayrıca World Health Organization (**WHO**), gümüşe ilişkin değerlendirmelerini esas olarak içme suyu bağlamında ele almakta; gümüşün insan beslenmesinde gerekli bir element olmadığını ve uzun süreli maruziyetin istenmeyen toksik etkilere yol açabileceğini belirtmektedir. WHO, gümüş için herhangi bir besinsel gereksinim veya önerilen günlük alım düzeyi tanımlamamış olup, bu durum gümüşün gıda ve takviye edici ürünlerde kullanımına yönelik düzenleyici çekinceleri desteklemektedir (WHO, 2002; WHO, 2020).

Bu düzenleyici değerlendirmeler birlikte ele alındığında, gümüş ve gümüş bileşiklerinin gıda ve takviye edici ürünlerde kullanımına izin verilmemesi; bilimsel belirsizlikler, potansiyel toksikolojik riskler ve halk sağlığının korunması ilkeleriyle uyumlu, uluslararası ölçekte benimsenmiş bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

5. Sonuç

Mevcut bilimsel veriler, kolloidal gümüşün insan sağlığı açısından kanıtlanmış herhangi bir besinsel, fizyolojik veya terapötik yararının bulunmadığını açık biçimde ortaya koymaktadır. Gümüş, insan organizmasında esansiyel bir element olmayıp, bilinen bir biyolojik işlev üstlenmemektedir. Buna karşılık, oral, dermal veya inhalasyon yoluyla uzun süreli maruziyet sonrasında vücutta birikme eğilimi göstermesi ve atılımının sınırlı olması, gümüşü toksikolojik açıdan dikkatle değerlendirilmesi gereken bir element haline getirmektedir (WHO, 2002; Drake & Hazelwood, 2005).

Toksikoloji literatüründe kolloidal gümüş kullanımına bağlı olarak en iyi tanımlanmış advers etki argyriosis olup, bu durum geri dönüşü olmayan kalıcı deri ve mukoza pigmentasyonları ile karakterizedir. Argyriosis, gümüşün

dokularda birikiminin klinik bir göstergesi olarak değerlendirilmekte ve kronik maruziyetin biyolojik kalıcılığını ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, deneysel ve klinik veriler gümüş ve özellikle gümüş nanopartiküllerinin oksidatif stres mekanizmaları üzerinden hücresel hasara yol açabileceğini; karaciğer, böbrekler ve sinir sistemi gibi hayati organlarda toksik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Kim et al., 2009; ATSDR, 1990).

Bu bilimsel bulgular doğrultusunda, ulusal ve uluslararası düzenleyici otoritelerin koloidal gümüşe yönelik tutumları büyük ölçüde örtüşmektedir. European Food Safety Authority, gümüş hidrosolün gıda takviyelerinde besinsel kaynak olarak güvenliğinin değerlendirilemediğini ve kullanımını destekleyecek yeterli bilimsel veri bulunmadığını açıkça ifade etmiştir (EFSA, 2008). Benzer şekilde U.S. Food and Drug Administration, koloidal gümüş içeren ürünlerin sağlık beyanlarını bilimsel olarak geçersiz kabul etmiş ve bu ürünleri onaysız ve potansiyel olarak tehlikeli sınıfta değerlendirmiştir (FDA, 1999). Türkiye’de de Türk Gıda Kodeksi kapsamında gümüş ve gümüş bileşiklerinin takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilmemesi, bu uluslararası düzenleyici yaklaşım ile uyumlu bir halk sağlığı politikası olarak öne çıkmaktadır.

Bu çerçevede, gümüşün gıda ve takviye edici ürünlerde kullanımının yasaklanması yalnızca ihtiyatlı bir düzenleyici tercih değil; mevcut bilimsel belirsizlikler, geri dönüşü olmayan toksik etkiler ve kanıtlanmış yarar eksikliği dikkate alındığında, halk sağlığının korunmasına yönelik bilimsel ve etik açıdan zorunlu bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Koloidal gümüş örneği, “doğal” veya “alternatif” olarak pazarlanan ürünlerin, bilimsel kanıt ve risk değerlendirmesi olmaksızın kullanılmasının ne denli ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermesi bakımından da öğretici bir örnek teşkil etmektedir.

Sonuç olarak, gümüşün gıda ve takviye edici ürünlerde kullanımına izin verilmemesi; bilimsel kanıta dayalı beslenme politikaları, toksikolojik risk yönetimi ve tüketicinin korunması ilkeleri ile tam uyum içinde olup, uluslararası düzenleyici eğilimlerle paralel bir uygulamadır.

Kaynakça

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1990). Toxicological profile for silver. U.S. Department of Health and Human Services.
- Brandt, D., Park, B., Hoang, M., & Jacobe, H. (2005). Argyria secondary to ingestion of colloidal silver solution. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(2), 105–107.
- Bute, O. C., Gheboianu, A.-I., Trica, B., & Hossu, A.-M. (2025). Potential toxicological risk associated with the oral use of colloidal silver dietary supplements. *Toxics*, 13(11), 992.
- Drake, P. L., & Hazelwood, K. J. (2005). Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review. *Annals of Occupational Hygiene*, 49(7), 575–585.
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food. (2008). Scientific statement of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food on a request from the Commission on silver hydrosol as a source of silver added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*, 884, 1–3.
- Food and Drug Administration. (1999). FDA warns consumers against colloidal silver. U.S. Food and Drug Administration.
- Fung, M. C., & Bowen, D. L. (1996). Silver products for medical indications: Risk–benefit assessment. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 34(1), 119–126.
- Health Canada. (2009). Guidelines for Canadian drinking water quality: Guideline technical document—Silver. Government of Canada.
- Jefferson, W. (2003). Colloidal silver today: The all-natural, wide-spectrum germ killer. Healthy Living Publications.
- Kim, S., Choi, J. E., Choi, J., Chung, K.-H., Park, K., Yi, J., & Ryu, D.-Y. (2009). Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicology in Vitro*, 23(6), 1076–1084.
- Klaassen, C. D. (Ed.). (2013). Casarett & Doull’s toxicology: The basic science of poisons (8th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kwon, H. B., Lee, J. H., Lee, S. H., Lee, A. Y., Choi, J. S., & Ahn, Y. S. (2009). A case of argyria following colloidal silver ingestion. *Annals of Dermatology*, 21(3), 308–310.
- Lansdown, A. B. G. (2010). A review of the use of silver in wound care: Facts and fallacies. *British Journal of Nursing*, 19(15), S6–S19.
- Steck, M. B. (2024). Silver toxicity. In StatPearls. StatPearls Publishing.

- U.S. Food and Drug Administration. (1999). Over-the-counter drug products containing colloidal silver ingredients or silver salts; final rule. Federal Register, 64, 44653–44658.
- World Health Organization. (2002). Silver in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. WHO Press.
- World Health Organization. (2020). Silver in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization.

BÖLÜM 13

Ortognatik Cerrahide Duygudurum ve Psikososyal Sonuçlar

Ayça Üstdal Güney¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Ortodonti AD., ORCID: 0000-0002-3190-864X
207

1. Giriş

Yüz iskeletindeki belirgin sagittal, vertikal veya transversal uyumsuzluklar, çığneme ve konuşma gibi fonksiyonel alanların yanı sıra bireyin yüz görünümüne ilişkin memnuniyetini, sosyal ilişkilerini ve psikolojik iyilik halini etkileyebilir. Ortognatik cerrahiye başvuran birçok hastada motivasyon, fonksiyonel kazançlarla birlikte estetik iyileşme ve sosyal kabul beklentisini de içerir. Bu nedenle ortognatik cerrahide tedavi başarısının yalnızca yüz görünümünde iyileşme ya da oklüzyon ve sefalometrik hedeflerle değil, hasta merkezli psikososyal sonuçlarla da değerlendirilmesi giderek önem kazanmıştır (Alanko, Svedström-Oristo, & Tuomisto, 2010; Brunault et al., 2016; Kao et al., 2025; Mazzaferro et al., 2017; Zamboni et al., 2019).

2. Duygudurum ve Psikolojik İyilik Hali: Temel Kavramlar

Duygudurum (mood), kişinin günler-haftalar boyunca sürebilen genel emosyonel durumunu ifade eder. Hastada olası yüksek anksiyete veya depresyon belirtileri, ortognatik tedavi sürecinde hem tedaviye uyumu hem de memnuniyeti etkileyebilir.

Normal bireyler ile karşılaştırıldığında dentofasiyal deformitesi olan bireylerde görünümle ilişkili stres, olumsuz beden imajı ve sosyal görünüm kaygısı daha sık rapor edilmiştir (Kovalenko, Slabkovskaya, Drobyshev, Persin, & Drobyshev, 2011; Phillips et al., 2004). Bu bağlamda, cerrahi planlama aşamasında psikolojik durumun taranması ve riskli bireylerin erken destekle yönlendirilmesi hasta güvenliği ve sonuçların sürdürülebilirliği açısından kritiktir (Kovalenko et al., 2011; Phillips et al., 2004).

3. Ölçüm Yaklaşımları: Hasta Bildirimli Ölçekler ve Objektif Yöntemler

Ortognatik cerrahinin psikososyal etkileri çoğunlukla hasta bildirimli sonuç ölçütleri (patient-reported outcome measures; PROM) ile değerlendirilir. Sık kullanılan araçlar arasında Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ), Oral Health Impact Profile (OHIP), Short Form-36 (SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Rosenberg Özsaygı Ölçeği ve FACE-Q yer alır (Alanko et al., 2010; Brunault et al., 2016; Kao et al., 2025; Su, Schwitzer, & Pusic, 2020; Schwitzer, Pusic, & Cano, 2015; Zamboni et al., 2019). HADS özellikle medikal/somatik hastalarda anksiyete ve depresyon taraması için yaygın kullanıma sahiptir (Kao et al., 2025). FACE-Q ise yüz estetiği ve psikososyal alanları hedefleyen modüler bir PROM seti olup ortognatik cerrahi ve genioplasti sonuçlarında görünüm memnuniyeti, sosyal güven ve fonksiyon gibi alanları duyarlı biçimde ölçebilmektedir (Schwitzer et al., 2015; Su et al., 2020).

Son yıllarda yapay zekâ temelli yaklaşımlar, özellikle yüz ifadesi ve emosyonel ekspresyonun objektif değerlendirilmesi için gündeme gelmiştir. FaceReader gibi sistemler, fotoğraf veya video üzerinden temel emosyonları ve yüz aksiyon ünitelerini (AU) analiz ederek cerrahi öncesi-sonrası değişimleri

nicel olarak raporlayabilir. Geniş bir hasta serisinde FaceReader kullanılarak, gülümseme sırasında "mutluluk" ifadesinde artış ve algılanan yaşta azalma gösterilmiş; ayrıca bazı maloklüzyon alt gruplarında kazanımın daha belirgin olabileceği öne sürülmüştür (Boonipat, Lin, Cherukuri, Ng, Chen, & Yao, 2025).

4. Cerrahi Öncesi Dönem: Psikolojik Yük ve Belirleyiciler

Sistematik derlemeler, ortognatik tedavi adaylarının bir bölümünde cerrahi öncesi dönemde belirgin psikolojik zorluklar olabileceğini; bu zorlukların özellikle görünümle ilişkili rahatsızlık, düşük benlik saygısı ve sosyal kaçınma alanlarında yoğunlaştığını bildirmektedir (Alanko et al., 2010). Bazı çalışmalarda iskeletsel Sınıf III olgularında yüz görünümüne bağlı sıkıntının daha belirgin olduğu; cinsiyetin de psikososyal profili etkileyebileceği rapor edilmiştir (Kao et al., 2025; Kovalenko et al., 2011). Kovalenko ve ark. gibi araştırmalar, ağır deformitesi olan hastalarda psikolojik değerlendirme ve tedavi boyunca profesyonel psikolojik destek ihtiyacını özellikle vurgular (Kovalenko et al., 2011).

Beklentilerin yönetimi cerrahi öncesi dönemin kilit bileşenidir. Beklentilerin gerçekçi olmaması, tedavi sonrası memnuniyetsizlik ve psikolojik zorluk riskini arttırabilir. Bu nedenle, hastanın motivasyonu, hedefleri ve kaygıları yapılandırılmış görüşmelerle ele alınmalı; olası komplikasyonlar, iyileşme süreci ve aşamalı değişim şeffaf biçimde açıklanmalıdır (Çankaya, Keefe, & Ryan, 2025; Keefe & Ryan, 2023; Ryan, Barnard, & Cunningham, 2012).

5. Cerrahi Sonrası Dönem: Kısa Dönem ve Uzun Dönem Duygudurum Örüntüsü

Ortognatik cerrahi sonrası ilk haftalar-aylar; ağrı, ödem, beslenme güçlüğü, parestezi ve sosyal izolasyon gibi faktörlere bağlı olarak psikolojik yükün artabildiği bir dönemdir. Erken postoperatif dönemde depresyon ve anksiyete belirtilerinin artabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur; bu artışın yaşam kalitesi düşüşü, uyku sorunları ve fonksiyonel kısıtlılıklarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Huang, Lin, & Zhou, 2021; Lin, Huang, & Zhou, 2022; Zhou, Huang, & Lin, 2024). Öte yandan, prospektif izlem çalışmalarında 12. ay civarında yaşam kalitesi ve psikolojik göstergelerin genellikle cerrahi öncesine göre daha iyi düzeye geldiği; ancak riskli alt gruplarda kalıcı sıkıntı görülebileceği rapor edilmiştir (Brunault et al., 2016; Rustemeyer, Gregersen, & Schmelzle, 2010).

Brunault ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif çalışmada yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3. ve 12. aylarda değerlendirilmiş; genel eğilim iyileşme yönünde olmakla birlikte, bazı hastalarda daha olumsuz postoperatif gidiş için risk faktörleri tanımlanmıştır (Brunault et al., 2016). Benzer şekilde uzun dönem değerlendirmeler, görünümle ilişkili sıkıntı ve günlük yaşam etkilerinin azaldığını; ancak uyku ve fiziksel rol

sınırlılıkları gibi alanların uzun dönemde izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Rustemeyer et al., 2010).

6. Fonksiyon, Estetik Memnuniyet ve Duygudurum Arasındaki İlişki

Fonksiyonel iyileşme ile psikolojik iyilik hali arasındaki ilişki literatürde tutarlı biçimde vurgulanmaktadır. 2025 tarihli bir çalışmada, postoperatif oral fonksiyon güçlüğü (özellikle yeme ile ilgili sorunlar) depresyonla negatif ilişkili olduğu ve duygu durum dalgalanmalarıyla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada yüz memnuniyeti, psikiyatrik yönlendirme gereksiniminin en güçlü negatif belirleyicisi olarak bulunmuştur (Kao et al., 2025). Bu sonuç, görünüm ve fonksiyon memnuniyetinin yalnızca estetik değil, aynı zamanda klinik olarak anlamlı psikolojik sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Ayrıca birçok çalışmada, ortognatik tedavi sonrası özsaygı artışı ve sosyal görünüm kaygısında azalma bildirilmiştir (Jung, 2016; Kovalenko et al., 2011). Bazı alt analizlerde, ortodontik aparatların çıkarılmasının ardından yaşam kalitesi ve özsaygıda daha belirgin iyileşme görülebileceği öne sürülmüştür (Lin & Jung, 2021). Bu bulgu, tedavi sürecinin aşamalarının hasta için anlamını ve "tamamlanmışlık" algısının duygudurum üzerindeki etkisini düşündürmektedir.

7. Sosyal Algı, Algılanan Kişilik Özellikleri ve Emosyonel İfade

Ortognatik cerrahi, hastanın kendilik algısının yanı sıra üçüncü kişilerin algısını da etkileyebilir. Bazı çalışmalarda cerrahi sonrası fotoğrafların; çekicilik, sosyal yeterlilik ve bazı kişilik özellikleri bakımından daha olumlu değerlendirildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, değişim büyüklüğünün her zaman klinik olarak büyük olmayabileceği ve gerçek yaşam etkileşimlerinde daha sınırlı yansiyabileceği belirtilmektedir (Ashton-James, Costa, & Chemke-Dreyfus, 2018; Sinko et al., 2012).

Yapay zekâ temelli yüz analizi bu alanda yeni bir pencere açmıştır. Büyük bir örneklemede FaceReader ile yapılan analiz, gülümseme sırasında "mutluluk" ifadesinde artış ve bazı olumsuz emosyonların azalması gibi bulgular rapor etmiş; ayrıca algılanan yaşın azaldığını göstermiştir (Boonipat et al., 2025). Bu tür objektif yöntemler, hastaya preoperatif danışmanlıkta daha somut veri sunma potansiyeline sahiptir; ancak farklı popülasyonlarda doğrulama, görüntü standardizasyonu ve psikososyal sonuçlarla korelasyon gibi alanlarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Boonipat et al., 2025).

8. Olumsuz Psikolojik Sonuçlar için Risk Belirleyicileri

Genel eğilim olumlu olsa da, bir alt grupta cerrahi sonrası memnuniyetsizlik veya psikolojik sıkıntı gelişebilir. Bu risk; cerrahi öncesi yüksek psikolojik distres, düşük sosyal destek, gerçekçi olmayan beklentiler, persistan fonksiyonel sorunlar (ör. yeme güçlüğü, duyuşal bozukluk) ve relaps gibi faktörlerle artabilir

(Almasri, Uppada, & Denadai, 2024; Çankaya et al., 2025; Kao et al., 2025; Keefe & Ryan, 2023; Ryan et al., 2012). Erken dönemde ağrı ve fonksiyon kısıtlılığı psikolojik yükü artırabilir; bu nedenle ağrı yönetimi, beslenme desteği ve hasta eğitimine önem verilmelidir (Huang et al., 2021; Kao et al., 2025; Lin et al., 2022).

Memnuniyet üzerine yapılan sistematik derlemeler, hastaların çoğunun tedaviden memnun olduğunu; ancak yaklaşık %10-20 civarında bir kesimde memnuniyetsizlik bildirilebildiğini göstermektedir. Bu memnuniyetsizlikte beklenti yönetimi, iletişim ve komplikasyonların rolü sıklıkla vurgulanır (Almasri et al., 2024; Uppada, Almasri, & Denadai, 2023).

9. Klinik Uygulama için Öneriler

Mevcut kanıtlar ışığında ortognatik cerrahi sürecinde şu uygulamalar önerilebilir:

- Preoperatif değerlendirmede HADS benzeri kısa tarama araçları ve yapılandırılmış görüşme ile anksiyete, depresyon, görünümle ilişkili distress ve gerçekçi olmayan beklentilerin belirlenmesi (Brunault et al., 2016; Kao et al., 2025; Kovalenko et al., 2011).
- Riskli hastalarda psikoloji/psikiyatri ile erken işbirliği; sosyal destek ve başa çıkma stratejilerinin güçlendirilmesi (Almasri et al., 2024; Kovalenko et al., 2011).
- İyileşme dönemi için yazılı ve görsel materyallerle hasta eğitimi; ağrı, beslenme ve uyku yönetimi hakkında net yol haritaları sunulması (Brunault et al., 2016; Huang et al., 2021; Lin et al., 2022).
- Tedavi aşamalarının (ortodontik hazırlık, cerrahi, postoperatif ortodonti ve debonding) duygudurum ve memnuniyet üzerindeki etkilerinin açıklanması; özellikle debonding sonrası memnuniyet artışının mümkün olabileceğinin paylaşılması (Lin & Jung, 2021).
- Sonuç değerlendirmesinde PROM'ların (OQLQ, FACE-Q) rutin kullanımı ve mümkünse standardize fotoğraf/video ile objektif analizlerin (yapay zekâ temelli) araştırma amaçlı entegrasyonu (Boonipat et al., 2025; Schwitzer et al., 2015; Su et al., 2020).

10. Sonuç

Ortognatik cerrahi, genel olarak yaşam kalitesi, yüz memnuniyeti, özsaygı ve emosyonel stabilite üzerinde olumlu etkilerle ilişkilidir. Bununla birlikte, erken postoperatif dönemde anksiyete ve depresyon belirtileri artabilen bir alt grup mevcuttur ve bu grubun önceden tanınması hasta güvenliği açısından önemlidir. Fonksiyonel iyileşme ve yüz memnuniyeti, psikolojik çıktıları belirleyen temel faktörlerdir. Yapay zekâ temelli emosyon analizi gibi objektif yöntemler,

psikososyal sonuçların daha somut ve karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir; ancak yöntemsel standardizasyon ve farklı popülasyonlarda doğrulama çalışmaları gereklidir.

Kaynaklar

- Alanko, O. M. E., Svedström-Oristo, A. L., & Tuomisto, M. T. (2010). Patients' perceptions of orthognathic treatment, well-being, and psychological or psychiatric status: A systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*, 68(5), 249–260. <https://doi.org/10.3109/00016357.2010.494622>
- Almasri, A. M. H., Uppada, U. K., & Denadai, R. (2024). Evaluation of satisfaction levels following orthognathic surgery: Systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 82(1), 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.10.015> (PubMed: 39552740)
- Ashton-James, C. E., Costa, D., & Chemke-Dreyfus, A. (2018). Orthognathic surgery has a significant effect on perceived personality traits and emotional expressions (Letter). *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141(6), 966e–967e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004458>
- Boonipat, T., Lin, J., Cherukuri, S., Ng, Z. Y., Chen, E. Y. J., & Yao, C. F. (2025). Impact of orthognathic surgery on emotional expression and smile aesthetics in Chinese patients as measured by FaceReader: A before-and-after study. *Archives of Craniofacial Surgery*, 26(3), 115–123. <https://doi.org/10.7181/acfs.2025.00001>
- Brunault, P., Battini, J., Potard, C., Jonas, C., Zagala-Bouquillon, B., Chabut, A., ... & Courtois, R. (2016). Orthognathic surgery improves quality of life and depression, but not anxiety, and patients with higher preoperative depression scores improve less. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.07.020>
- Çankaya, R. T. A., Keefe, S. H., & Ryan, F. S. (2025). Patient expectations and satisfaction in orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 53*(6), 780–786. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.02.003> (PubMed: 39988534)
- Huang, Y. S., Lin, C. H., & Zhou, D. (2021). Sleep, distressed appearance, and quality of life relate to satisfaction after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(12), 2451–2460. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.07.002> (PubMed: 34769770)
- Jung, M. H. (2016). Quality of life and self-esteem of female orthognathic surgery patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(6), 1240.e1-1240.e7. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.046>
- Kao, C. Y., Huang, T. H., Ho, C. T., Hsieh, Y. H., & Kao, C. T. (2025). Evaluating the impact of orthognathic surgery on mental health, function, and quality of life. *Journal of Dental Sciences*, 20(4), 2292–2300. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2025.02.010>
- Keefe, S. H., & Ryan, F. S. (2023). Patient motivation and satisfaction from orthognathic surgery: The role of expectations and

- complications. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(3), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.08.005> (PubMed: 36058835)
- Kovalenko, A., Slabkovskaya, A., Drobyshhev, A., Persin, L., & Drobyshhev, A. (2011). The association between the psychological status and malocclusion severity in orthognathic patients. *The Angle Orthodontist*, 81(1), 175–182. <https://doi.org/10.2319/031710-156.1> (PMCID: PMC8865818)
- Lin, C. H., Huang, Y. S., & Zhou, D. (2022). Short-term and long-term psychological impact and quality of life of patients undergoing orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(2), 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.09.015> (PMCID: PMC9421923)
- Lin, C. H., & Jung, M. H. (2021). Do the stages of orthodontic-surgical treatment affect patients' quality of life and self-esteem? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 160(5), 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.04.020> (PubMed: 34628100)
- Mazzaferro, D. M., Wes, A. M., Naran, S., Pearl, R., Bartlett, S. P., & Taylor, J. A. (2017). Orthognathic surgery has a significant effect on perceived personality traits and emotional expressions. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 140(5), 971–981. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000003766>
- Phillips, C., Bennett, M. E., & Broder, H. L. (2004). Perceptions of recovery and satisfaction in the short term after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(5), 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.08.036> (PMCID: PMC3593632)
- Ryan, F. S., Barnard, M., & Cunningham, S. J. (2012). What are orthognathic patients' expectations of treatment outcome? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(12), e667–e673. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.08.018> (PubMed: 22364859)
- Rustemeyer, J., Gregersen, J., & Schmelzle, R. (2010). Perception of improvement after orthognathic surgery. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 71(2), 116–124. <https://doi.org/10.1007/s00056-010-0904-0> (PMCID: PMC2928919)
- Schwitzer, J. A., Pusic, A. L., & Cano, S. J. (2015). Assessing patient-reported outcomes following orthognathic surgery and osseous genioplasty using FACE-Q. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(4), 1106–1115. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001128>
- Sinko, K., Jagsch, R., Benes, B., Millesi, G., Fischmeister, F., & Ewers, R. (2012). Facial aesthetics and the assignment of personality traits before and after orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(4), 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.12.015>
- Su, Y. Y., Schwitzer, J. A., & Pusic, A. L. (2020). Measuring patient-reported outcomes in orthognathic surgery: Linguistic and psychometric validation of

the Mandarin Chinese version of FACE-Q. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 145(4), 1040–1048. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006687> (PubMed: 32200957)

Uppada, U. K., Almasri, A. M. H., & Denadai, R. (2023). Patient satisfaction following orthognathic surgery: Review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.10.006> (PMCID: PMC10719194)

Zamboni, R., De Oliveira, R. B., & Ramires, T. G. (2019). Impacts of orthognathic surgery on patient satisfaction and quality of life: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(8), 1671–1682. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.02.027> (PMCID: PMC6604419)

Zhou, D., Huang, Y. S., & Lin, C. H. (2024). Early-stage postoperative depression and anxiety following orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 82(3), 450–458. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.11.014> (PMCID: PMC11438367)

BÖLÜM 14

Birlikte Oluşan Ruhsal Bozukluklar: Psikiyatri Hemşireliği Odağında Güncel ve Entegre Bakım Yaklaşımları

Elif Oral¹

¹ Öğretim Görevlisi Dr., Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü Evde Hasta Bakımı Programı Bingöl/Türkiye, ORCID: 0000-0002-9896-307X

1. GİRİŞ

Eştanı (komorbidite), iki ya da daha fazla hastalığın belirli bir zaman dilimi içerisinde aynı bireyde birlikte görülmesini ifade eden bir kavramdır (1,2). Psikiyatrik bozukluklarda komorbiditeye yönelik ilginin artmasında; ruhsal bozuklukların çoğunlukla tek bir tanı ile sınırlı kalmaması, eşlik eden bozuklukların klinik tabloyu daha karmaşık hale getirmesi ve tanılama ile tedavi süreçlerini belirgin biçimde güçleştirmesi etkili olmuştur (1,3). Güncel epidemiyolojik çalışmalar, psikiyatrik tanı alan bireylerin önemli bir bölümünde en az bir ek ruhsal bozukluğun bulunduğunu ve bu durumun hastalık yükünü artırdığını göstermektedir (2).

Komorbidite olgusunu klinik açıdan daha da zorlaştıran temel unsurlardan biri, birlikte görülen bozukluklar arasındaki nedensel ve zamansal ilişkilerin her zaman açık biçimde ayırt edilememesidir. Bir bozukluğun diğerinin sonucu mu olduğu, her iki bozukluğun eşzamanlı ancak bağımsız mı seyrettiği ya da ortak biyolojik, psikososyal ve çevresel risk etmenleri nedeniyle mi birlikte ortaya çıktığı çoğu zaman belirsizliğini korumaktadır (1,2). Örneğin, madde kullanım bozukluğu ile depresif belirtilerin birlikte izlendiği bir bireyde, depresif semptomların madde kullanımına ikincil mi geliştiği yoksa depresif duygudurumun madde kullanımına yönelimi mi artırdığı sorusu, klinik değerlendirme ve bakım planlamasında dikkatle ele alınması gereken kritik bir konudur (4,5).

Bu çerçevede bu kitap bölümü, birlikte oluşan (komorbid) ruhsal bozuklukların klinik ve bakım boyutlarını psikiyatri hemşireliği odağında; kanıta dayalı ve uygulamaya aktarılabilir bir yaklaşımla tartışmak üzere hazırlanmıştır. Bölüm, genel bir ruh sağlığı kitabı yaklaşımından ziyade, belirli bir uzmanlık alanına özgü biçimde; çocuk–ergen ve yetişkin psikiyatrisi bağlamında sık karşılaşılan komorbid örüntüler ile bu örüntülere yönelik entegre hemşirelik bakım yaklaşımlarını kapsamaktadır.

Kitap içeriği; güncel uluslararası kılavuzlar, sistematik derlemeler ve hemşirelik literatürü temel alınarak yapılandırılmış; özellikle klinik uygulamada karar verme, bakım planlama ve izlem süreçlerinde hemşirelere yol gösterici olabilecek bütüncül bir perspektif sunmayı hedeflemiştir. Bu yönüyle eser, belirli bir alana odaklanan içerik yapısına sahip olmakla birlikte, okuyucuya katı bir tanısal sınıflama yerine transdiagnostik ve entegre bir bakım anlayışı kazandırmayı amaçlamaktadır.

Sunulan bilgi ve bakım çerçeveleri, klinik uygulamada destekleyici ve rehber nitelikte olup; bireysel klinik kararların, kurumsal uygulama protokollerinin ve multidisipliner ekip değerlendirmelerinin yerine geçme iddiası taşımamaktadır.

Bu bölümde, çocuk-ergen ve yetişkin popülasyonlarında sık görülen komorbidite örüntüleri; tanısal özellikleri, klinik yansımaları ve bakım

gereksinimleri çerçevesinde ele alınmıştır. Ayrıca hemşirelik bakımının planlanması ve sürdürülmesinde bütüncül, kanıta dayalı ve entegre yaklaşımların önemi, güncel kılavuzlar ve bilimsel kanıtlar doğrultusunda vurgulanmıştır (3,6,7). Bu bağlamda, bölüm boyunca kullanılan tanısal kavramların ortak bir çerçevede ele alınabilmesi ve komorbidite örüntülerinin daha anlaşılır kılınması amacıyla, ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasında temel alınan tanı sistemlerine ilişkin genel bir özet sunulmuş; metinde sıklıkla yer verilen başlıca bozukluk grupları açıklayıcı bir başvuru tablosu halinde düzenlenmiştir (6,7).

Tablo 1. Ruhsal Bozukluklarda Kullanılan Temel Tanısal Sınıflandırmalar

Tanısal Kavram / Sistem	Açıklama
DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	Ruhsal bozuklukların tanı ölçütlerini belirleyen ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir. Çocuk, ergen ve yetişkin ruhsal bozukluklarını kapsar.
Eksen I Bozuklukları	Klinik sendromları içerir; duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, psikotik bozukluklar ve madde kullanım bozuklukları bu grupta yer alır.
Eksen II Bozuklukları	Kişilik bozuklukları ve zihinsel yetersizlikleri kapsar; genellikle erken dönemde başlayan ve süregelen örüntülerle seyreden bozuklukları içerir.
Eksen III Bozuklukları	Ruhsal tabloyu etkileyebilen genel tıbbi durumları ifade eder.
Komorbidite (Eştanı)	Aynı bireyde iki ya da daha fazla ruhsal bozukluğun eş zamanlı olarak bulunması durumudur; klinik gidiş, tedavi yanıtı ve bakım gereksinimlerini önemli ölçüde etkiler.
Transdiagnostik Yaklaşım	Tanılardan ziyade farklı ruhsal bozukluklarda ortak olan psikopatolojik süreçlere odaklanan değerlendirme ve müdahale yaklaşımıdır.
Entegre Bakım	Ruh sağlığı, madde kullanımı ve genel tıbbi bakımın eş zamanlı, işbirliğine dayalı ve bütüncül biçimde sunulmasını esas alan bakım modelidir.

(1,3,6–11)

2. Çocuk ve Ergende Sıklıkla Beraber Görülen Ruhsal Bozukluklar

DSM-5 sınıflamasına göre çocukluk ve ergenlik döneminde görülen ruhsal bozukluklar; nörogelişimsel bozukluklar, beslenme ve yeme bozuklukları, yıkıcı-dürtü denetimi ve davranım bozuklukları, kaygı bozuklukları ile obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar gibi başlıklar altında ele alınmaktadır (6). Bu gelişim döneminde komorbidite, klinik görünümün “tek tanı” üzerinden açıklanmasını güçleştirmekte; belirti şiddeti, işlev kaybı, riskli davranışlar ve tedaviye yanıtı çok boyutlu olarak etkilemektedir (12,13).

Güncel derleme ve meta-analiz bulguları, çocuk ve ergenlerde komorbidite bağlamında özellikle DEHB, otizm spektrum bozukluğu (OSB), özgül öğrenme

bozukluğu (ÖÖB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), tik bozuklukları/Tourette sendromu, trikotillomani ve depresif bozukluklar gibi tabloların sıklıkla birlikte görüldüğünü göstermektedir (12–18). Örneğin, OSB örneklemelerinde DEHB belirtilerinin eşlik etmesi yaygındır; meta-analitik çalışmalar OSB’de DEHB’nin kayda değer oranlarda görülebildiğini ve klinik işlevsellik üzerindeki yükü artırdığını vurgulamaktadır (14,15). Benzer biçimde, ÖÖB ile DEHB’nin birlikte görülmesi okul başarısı, sınıf içi uyum ve benlik algısı üzerinde daha ağır bir yük oluşturabilmekte; bu birliktelik değerlendirme ve müdahalede eğitim-psikiyatri-hemşirelik iş birliğini gerektirmektedir (12,16).

Çocuk-ergen ruh sağlığı alanındaki başvuru nedenleri çoğunlukla davranışsal ve duygusal belirtiler etrafında şekillenmektedir. Sinirlilik, okul başarısında düşme, içe çekilme, tekrarlayıcı davranışlar, dikkat ve yürütücü işlev güçlükleri ile akran ilişkilerinde sorunlar sık görülen yakınmalardır (12,19). Klinik değerlendirme sonucunda olguların önemli bir bölümünde birden fazla bozukluğun eşzamanlı seyrettiği; özellikle dışa yönelim (örn. karşıt olma-karşı gelme/davranım sorunları) ve içe yönelim (örn. kaygı/depresyon) belirtilerinin DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarla birlikte kümelenebildiği bildirilmektedir (12,19,20). Bu nedenle tanılama sürecinde yalnızca “en görünür” belirtilere odaklanmak yerine, komorbiditeyi sistematik biçimde tarayan bütüncül bir yaklaşım önerilmektedir (12,13).

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden, genellikle çocukluk çağında başlayan ve bir bölüm olguda erişkinliğe uzanan nörogelişimsel bir bozukluktur (6). Prevalans tahminleri kullanılan yöntem, örneklem ve tanısal ölçütlere göre değişmekle birlikte, toplum temelli meta-analizler çocuk ve ergenlerde DEHB’nin yaklaşık %5 düzeyinde raporlandığını; erişkin dönemde ise “kalıcı (çocukluk başlangıçlı) DEHB” prevalansının yaklaşık %2,5 civarında seyrettiğini göstermektedir (19,21). Bu bulgular, DEHB’nin yalnızca çocukluk çağına özgü bir durum olmayıp yaşam boyu izlem ve işlevsellik odağını gerektiren bir klinik tablo olduğunu desteklemektedir (21,22).

Cinsiyet açısından klinik başvuruların erkeklerde daha yüksek görünmesine karşın, kızlarda belirtilerin daha çok dikkatsizlik ve içe yönelim sorunları (örn. kaygı, duygu düzenleme güçlüğü) biçiminde seyredebilmesi nedeniyle tanı ve yönlendirme sürecinin gecikebildiği; bu nedenle yaş ilerledikçe cinsiyetler arası farkın azalabildiği vurgulanmaktadır (23,24). Klinik görünüm gelişimsel evreye göre farklılaşabilmekte; okul öncesi dönemde belirti örüntüsü daha çok hareketlilik/dürtüsellik ve davranış düzenleme güçlüğü ile izlenirken, okul çağında akademik performans ve sınıf içi uyum sorunları öne çıkabilmektedir. Ergenlikte ise dürtüsellik, risk alma ve eşlik eden duygudurum-kaygı belirtileri klinik tabloyu belirgin biçimde etkileyebilmektedir (6,22).

DEHB'nin etiyolojisi tek bir nedene indirgenememekle birlikte, genetik yatkınlık ile nörobiyolojik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan heterojen bir bozukluk olarak ele alınmaktadır (22,25). Klinik pratikte DEHB'nin "yalın" seyri görece daha sınırlıdır; eşlik eden psikiyatrik bozukluklar hem tanılama doğruluğunu hem de tedavi yanıtını belirgin biçimde etkileyebilmektedir (12,20). Meta-analitik veriler, çocuk ve ergen DEHB olgularında özellikle karşıt olma-karşı gelme bozukluğu/davranım sorunları, kaygı bozuklukları ve depresif belirtilerin dikkate değer oranlarda eşlik edebildiğini; bu komorbiditenin işlev kaybı ve uzun dönem riskleri artırdığını bildirmektedir (20,26,27). Ayrıca tik bozuklukları/Tourette sendromunda DEHB eş tanısının sık görüldüğü ve bu birlikteliğin akademik ve sosyal işlevselliği olumsuz etkileyebildiği belirtilmektedir (18).

Hemşirelik bakımının odağı, yalnızca çekirdek DEHB belirtilerinin izlenmesiyle sınırlı olmamalı; eşlik eden yıkıcı davranım sorunları, kaygı ve duygudurum belirtileri, uyku düzeni, okul işlevselliği ve aile içi etkileşim örüntüleri düzenli ve yapılandırılmış biçimde değerlendirilmelidir (12,13). Komorbiditenin varlığı; akademik performans, akran ilişkileri ve aile içi stres düzeyini artırabildiğinden, bakım planı çocuğun gelişimsel düzeyi, çevresel talepler ve aile kaynakları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (12,19).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Düzenli semptom izlemi** ve işlevsellik değerlendirmesi (okul, ev, sosyal alan),
- **İlaç tedavisine uyum ve yan etki izlemi,**
- **Uyku hijyeni,** günlük rutinlerin yapılandırılması ve ekran süresi/uyaran yönetimi,
- Okul temelli düzenlemeler için **aile–öğretmen–okul rehberlik birimi** ile iş birliği,
- Aileye ve ergen bireye yönelik **psikoeğitim** ve problem çözme/duygu düzenleme becerilerinin desteklenmesi,
- Komorbidite açısından **erken tarama ve uygun yönlendirme** (çocuk-ergen psikiyatrisi, klinik psikoloji, özel eğitim) öncelikli bileşenlerdir (12,13,22).

Ergenlik döneminde DEHB'nin, özellikle eşlik eden davranım sorunları ve duygudurum belirtileri varlığında, madde kullanımına başlama ve madde kullanım bozukluğu geliştirme riskini artırabildiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle hemşirelik bakımında riskli davranışların erken fark edilmesi, koruyucu-önleyici danışmanlık ve madde kullanımına yönelik kısa müdahalelerin entegrasyonu kritik önem taşır (28,29). Bu bütüncül yaklaşım,

uzun dönem işlev kaybının ve ikincil sorunların azaltılmasında hemşirenin koordinator ve izlem temelli rolünü güçlendirmektedir (13).

2.1.1. DEHB’de Sık Görülen Komorbid Durumlar

DEHB’de komorbidite, yalnızca belirtilerin “şiddetini” artıran bir ek yük değildir; semptom örüntüsünü, işlev kaybının alanlarını, tedaviye yanıtı ve izlem gereksinimini niteliksel olarak da dönüştürür (20,30). Bu nedenle değerlendirme sürecinde dışa yönelim belirtiler (öfke, kural ihlali, saldırganlık), içe yönelim belirtiler (kaygı, depresif duygu durum), tikler, öğrenme güçlükleri, uyku sorunları ve aile/okul işlevselliği sistematik biçimde taranmalı; bakım planı komorbidite profiline göre bütüncül şekilde yapılandırılmalıdır (12,19,30).

2.1.1.1. Yıkıcı Davranım Bozuklukları

DEHB’ye en sık eşlik eden komorbidite kümelerinden biri yıkıcı davranım bozukluklarıdır. Alan yazın; karşı olma-karşı gelme bozukluğu (KOKGB/ODD) ve davranım bozukluğunun (CD) DEHB ile birlikte klinik açıdan anlamlı oranlarda görülebildiğini ve bu birlikteliğin özellikle okul, aile ve akran ilişkilerinde belirgin işlev kaybı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (30). Bu örüntü, daha yoğun davranışsal sorunlar, daha yüksek disiplin/okul uyum güçlüğü ve uzun dönem olumsuz sonuçlarla daha fazla ilişkilendirilmektedir (30,31).

Eşlik eden yıkıcı davranım sorunları, tedavi sürecinde uyum güçlüğü, aile içi çatışmanın artması, izlem gereksiniminin sıklaşması ve bazı olgularda daha karmaşık farmakolojik/psikososyal planlama ihtiyacı ile ilişkili olabilmektedir (30). Bu nedenle yıkıcı davranım belirtilerinin varlığında yalnızca çekirdek DEHB semptomlarına odaklanmak yerine, davranış yönetimi ve aile temelli müdahalelerin eş zamanlı yürütülmesi önerilmektedir (32,33).

Hemşirelik bakımının odağı, DEHB’ye eşlik eden yıkıcı davranım belirtilerinde yalnızca “problem davranışı” azaltmakla sınırlı olmamalı; tetikleyiciler, aile içi etkileşim örüntüleri, okul ortamındaki güçlükler ve olası risk davranışları yapılandırılmış biçimde izlenmelidir (32,33). Komorbid yıkıcı davranım sorunları, akademik işlevsellikte bozulma ve aile içi çatışma düzeyini artırabildiğinden bakım planı aile ve okul sistemiyle birlikte, hedef davranışlara odaklanan ölçülebilir çıktılarla yürütülmelidir (32,33).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Düzenli semptom izlemi** (öfke patlamaları, kural ihlali, saldırganlık, okul disiplin kayıtları) ve işlevsellik değerlendirmesi (ev–okul–sosyal alan)
- Aileye yönelik **davranış yönetimi psikoeğitimi** (tutarlı sınır koyma, olumlu pekiştirme, kriz anı planı)

- Okul ile **eşgüdüm** (davranış hedefleri, sınıf içi destekler, rehberlik servisiyle ortak takip)
- **Risk değerlendirme** (kendine/başkasına zarar riski, madde kullanımı, akran zorbalığına katılım/ maruz kalma)
- Tedaviye uyumun güçlendirilmesi: randevu sürekliliği, ilaç yan etkileri/yarar izlemi, aile motivasyonunun desteklenmesi
- Gerektiğinde çocuk-ergen psikiyatrisi/psikoloji ve okul temelli hizmetlere **erken yönlendirme** öncelikli bileşenlerdir (32–34).

2.1.1.2. Duygudurum ve Kaygı Bozuklukları

DEHB ile birlikte görülebilen komorbiditeler arasında depresif bozukluklar ve kaygı bozuklukları klinik açıdan öne çıkar. Çocuk ve ergen DEHB örneklemelerinde komorbid kaygı ve depresyonun anlamlı oranlarda eşlik edebildiği; bu eş tanıların içe yönelim belirtilerini artırarak sosyal çekilme, öz-yeterlikte düşüş ve stresle baş etme güçlükleri üzerinden işlevselliği ek olarak zorlayabildiği bildirilmektedir (20,30,35).

Bu komorbiditeyi açıklamaya yönelik modellerde; duygu düzenleme güçlükleri, ödül işleme süreçleri ve dikkat/ketleme mekanizmalarındaki farklılıkların bazı alt gruplarda DEHB–kaygı–duygudurum birlikteliğine zemin hazırlayabileceği tartışılmaktadır (22,36). Klinik uygulamada, kaygı ya da depresyon belirtileri baskın olduğunda DEHB belirtileri geri planda kalabilir; bu nedenle içe yönelim yakınmalarla başvuran çocuk ve ergenlerde dikkat, dürtüsellik, yürütücü işlevler ve okul işlevselliği boyutlarının da sistematik değerlendirilmesi önerilmektedir (32,33).

Müdahale açısından, komorbid kaygı/depresyon varlığında tedavi planı bireyselleştirilmelidir. Kanıtlar, DEHB ilaç tedavisinin (özellikle uygun izleme) uzun vadede depresyon riskini artırmadığını; bazı büyük kohort verilerinde depresyon açısından daha düşük riskle ilişkili bulunabildiğini göstermektedir (34). Kaygı eş tanısında ise uyarıcılar/atomoksetin gibi DEHB odaklı tedaviler ve psikososyal müdahalelerin birlikte planlanması; gerekirse kalıntı kaygı belirtilerine yönelik ek yaklaşımların düşünülmesi önerilmektedir (33,37).

Hemşirelik bakımının odağı, komorbid kaygı ve duygudurum belirtilerinde düzenli duygu durum izlemi, uyku ve günlük rutinlerin güçlendirilmesi, tedaviye uyumun sürdürülmesi ve risk değerlendirmesinin sürekliliği üzerine kurulmalıdır (32,33). Özellikle içe kapanma, anhedoni, okuldan kaçınma, somatik yakınmalar ve işlev kaybında artış gibi işaretler erken dönemde fark edilerek ekip içinde ele alınmalıdır (33).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Duygudurum ve kaygı belirtilerinin düzenli izlemi** (haftalık/aylık izlem planı; okul, ev ve sosyal işlevsellik göstergeleri)
- **Uyku hijyeni ve günlük rutinlerin desteklenmesi** (uyku saatleri, ekran maruziyeti, fiziksel aktivite)
- **Psikoeğitim:** DEHB–kaygı/depresyon etkileşimi, stres belirtileri, baş etme becerileri, aile içi iletişim
- **Tedaviye uyumun güçlendirilmesi** (ilaç yarar/yan etki izlemi; psikoterapiye devam; randevu koordinasyonu)
- **Güvenlik ve risk değerlendirmesi** (kendine zarar düşünceleri, okul terk riski, madde kullanımı açısından tarama)
- Gerektiğinde çocuk-ergen ruh sağlığı ekibiyle birlikte **basamaklandırılmış bakım ve yönlendirme** öncelikli bileşenlerdir (32–34,37).

2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), hem çocukluk-ergenlik döneminde hem de yetişkinlikte görülebilen; yineleyici, istenmeyen ve sıkıntı verici düşünce/itki/imgeler (obsesyonlar) ile bu sıkıntıyı azaltmaya yönelik tekrarlayıcı davranışlar ya da zihinsel eylemler (kompülsiyonlar) ile karakterize bir bozukluktur (6). OKB'nin başlangıç yaşı çoğu bireyde erken yaşam dönemlerine uzanabilmekte; epidemiyolojik ve klinik veriler başlangıç dağılımının çocukluk-ergenlik ve erken yetişkinlik dönemlerinde yoğunlaştığını düşündürmektedir (38,39). Çok erken başlangıçlı olgularda (okul öncesi dönem dahil), semptomların fark edilmesi ve klinik değerlendirmeye taşınması daha güç olabilmekte; bu durum tanısal gecikme riskini artırabilmektedir (40).

Çocukluk çağı OKB, erişkin görünümlerinden bazı klinik özelliklerle ayrışabilir. Özellikle başlangıç zamanının net hatırlanamaması, içgörünün görece sınırlı olması, belirtilerin dönem dönem eşik altı düzeyde seyretmesi ve çocuğun obsesif yaşantılarını söze dökmekte zorlanması nedeniyle klinik belirtiler kolayca gözden kaçabilmektedir (41,42). Bu nedenle, çocuk ve ergenlerde ilk başvuruda semptomların kapsamının “tam” ortaya konması her zaman mümkün olmayabilir; obsesyon-kompülsiyon içeriği zaman içinde değişebildiği için izlem sürecinde belirtilerin niteliği ve işlevsel etkilenme yeniden değerlendirilmelidir (38,41). Ergenlik döneminde ise özellikle zihinsel ritüellerin artması ve dini, cinsel ya da agresif içerikli obsesyonların daha sık ifade edilmesi rapor edilmiştir (38,41).

OKB’de komorbidite, klinik şiddeti, izlem planını, tedavi yanıtını, risk değerlendirmesini ve işlevselliği doğrudan etkileyen temel bir belirleyicidir

(38,43). Çocuk-ergen örneklemelerinde OKB'ye en sık eşlik eden tanıların anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar olduğu; belirli alt gruplarda DEHB ve tik bozuklukları gibi ek tanıların da tabloya eşlik edebildiği bildirilmektedir (38,43,44). Bu eş tanı örüntüsünün klinik önemi iki açıdan öne çıkar: (i) OKB şiddetinin kaygı ve depresif belirtilerle birlikte artabilmesi ve işlev kaybının derinleşmesi, (ii) özellikle depresif eş tanı varlığında özkıyım düşüncesi gibi kritik göstergelerin daha yakından ve düzenli izlenmesi gerekliliği (45,46). Nitekim pediatrik OKB örneklemelerinde özkıyım düşüncesinin, OKB şiddetinden bağımsız olarak özellikle depresif belirti yükü ve işlevsel etkilenme ile ilişkilenebildiği gösterilmiştir (45). Duygu düzenleme güçlüklerinin de OKB şiddeti ve eşlik eden anksiyete/depresyonla ilişkili olabileceğine dair bulgular, izlemin yalnızca obsesyon-kompülsiyon şiddeti ile sınırlanmaması gerektiğini desteklemektedir (47).

OKB'nin otizm spektrum bozukluğu (OSB) ile birlikteliği de klinik işlevsellik ve hizmet kullanım örüntüleri açısından ayrıca önem taşır. Gençlerde OKB+OSB birlikteliğinin; daha düşük global işlevsellik, daha fazla eşlik eden psikopatoloji ve daha yüksek aileye yük ile ilişkili olabildiği; tedaviye erişim benzer düzeyde olsa dahi işlevsel kazanımların yalnız OKB olgularına kıyasla daha sınırlı kalabildiği bildirilmektedir (48). Bu nedenle OSB eş tanısı varlığında bakım planı; sosyal iletişim güçlükleri, duyuşal hassasiyetler, rutin ihtiyacı ve tedaviye katılımı etkileyebilecek gelişimsel özellikleri içerecek biçimde daha yapılandırılmış şekilde düzenlenmelidir (49,50).

OKB'de Hemşirelik Bakımı

Hemşirelik bakımının odağı, OKB'de yalnızca ritüellerin varlığını saptamak değil; obsesyon ve kompülsiyonların günlük yaşam işlevselliği üzerindeki etkisini görünür kılmak, belirtilerin şiddetini ve eşlik eden komorbid/risk alanlarını düzenli izlemek ve kanıta dayalı tedavilere (özellikle CBT/ERP ve gerekli durumlarda farmakoterapi) katılımı güçlendirmektir (38,43). Çocuk-ergen grubunda içgörünün sınırlı olabilmesi, belirtilerin saklanması veya ailenin bunu "alışkanlık/inatçılık" şeklinde yorumlaması tanısal gecikmeye yol açabildiğinden, hemşirenin psikoeğitim ve semptom farkındalığı geliştirme rolü kritik önemdedir (41,42).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Semptom ve işlevsellik izlemi:** Ritüellerin süresi/sıklığı, tetikleyiciler, kaçınma davranışları, okul performansı, aile rutinleri ve akran ilişkilerine etkisinin yapılandırılmış biçimde değerlendirilmesi (38,43)
- **Komorbidite taraması:** Kaygı/depresyon belirtileri, DEHB/tik belirtileri ve uyku sorunlarının düzenli değerlendirilmesi; izlem planının komorbidite profiline göre güncellenmesi (38,43,44)

- **Risk değerlendirmesi ve güvenlik planı:** Depresif belirti yükünde artış, umutsuzluk, hızlı işlev kaybı ve özkıyım düşüncesi açısından periyodik tarama; gerekli durumlarda hızlı yönlendirme ve kriz planı (45,46)
- **Tedaviye katılımın güçlendirilmesi:** CBT/ERP süreçlerine hazırlık, seans arası ev ödevlerinin sürdürülmesi, ilaç tedavisi varsa yarar/yan etki ve uyum izlemi; ekip içi koordinasyon (38,43,46)
- **Aile ile çalışma (aile uyumu/family accommodation):** Ailenin “güvence verme”, “ritüele ortak olma” veya “kaçınmayı kolaylaştırma” yoluyla belirtileri istemeden sürdürebileceği konusunda psikoeğitim; destekleyici ancak pekiştirici olmayan tutumların yapılandırılması (51–54)
- **Okul iş birliği ve uyarlamalar:** Mahremiyeti koruyan, damgalanmayı azaltan bir iletişimle; süre yönetimi, dikkat dağıtıcıların azaltılması, sınav/ödev düzenlemelerinde gerçekçi uyarlamaların planlanması (43,46)
- **OKB+OSB olgularında yapılandırma:** Görsel destekler, adım adım yönergeler, duyuşal hassasiyetleri gözetken çevresel düzenlemeler ve küçük parçalara bölünmüş işlevsel hedeflerle izlem planının uyarlanması (48–50)

Sonuç olarak hemşirelik; semptom şiddeti ve risk alanlarının izlenmesinden aile-okul iş birliğinin yapılandırılmasına, tedaviye katılımın sürdürülmesinden günlük yaşam işlevselliğini artıran düzenlemelere kadar genişleyen **bütüncül bakım** çerçevesi sunar (38,43).

2.3. Tourette Sendromu

Tikler; ani, hızlı, ritmik olmayan, tekrarlayıcı ve stereotipik motor hareketler (motor tikler) ve/veya vokalizasyonlardan (vokal/ses tikleri) oluşan, çoğu zaman istemsiz deneyimlenen belirtilerdir (6,55). Tourette sendromu (TS) ise birden fazla motor tik ile en az bir vokal tikin birlikte bulunduğu ve belirtilerin zaman içinde dalgalanma (alevlenme–sönme) örüntüsüyle seyrettiği bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (6,55).

Tik bozukluklarının doğal seyri çoğu olguda görece iyi kabul edilmekle birlikte, bireyler arası değişkenlik belirgindir. Klinik gözlem ve uzunlamasına veriler, tik şiddetinin sıklıkla çocukluk–erken ergenlikte zirveye ulaştığını, ergenlik sonu ve erken yetişkinlik döneminde çoğu bireyde azalma eğilimi gösterdiğini; ancak kayda değer bir alt grupta klinik açıdan anlamlı tiklerin ve işlev kaybının erişkinlikte de sürdüğünü göstermektedir (56–58). Bu nedenle tik bozukluklarında izlem, yalnız tiklerin varlığına değil; şiddet, dalgalanma

örüntüsü, tetikleyiciler ve uzun dönem işlevsellik çıktıları üzerine yapılandırılmalıdır (55,58).

TS’de klinik yükü belirleyen temel bileşenlerden biri komorbidite örüntüsüdür. Geniş örneklemli çalışmalar ve derlemeler, TS’li çocuk ve ergenlerin önemli bir bölümünde **DEHB, obsesif-kompulsif belirtiler/OKB, kaygı ve duygudurum bozukluğu belirtilerinin** eşlik edebildiğini; ayrıca öğrenme güçlükleri, uyku sorunları ve psikososyal işlevsellikte bozulmanın daha sık görülebildiğini bildirmektedir (59–61). Klinik pratikte komorbid durumların, kimi zaman tiklerin kendisinden daha fazla işlev kaybına yol açabildiği ve tedavi önceliklerini belirgin biçimde etkilediği kabul edilmektedir (55,59). Bu nedenle komorbiditelerin zamanında tanınmaması, akademik başarı, akran ilişkileri, benlik saygısı ve aile işlevselliği gibi gelişimsel açıdan kritik alanlarda daha kalıcı güçlüklerle sonuçlanabilmektedir (60,61).

Tik bozukluklarının yönetiminde kanıta dayalı yaklaşım, tik şiddetinin yanı sıra eşlik eden bozuklukların sistematik biçimde değerlendirilmesini ve birlikte ele alınmasını açık biçimde vurgular. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kılavuzu; (i) TS’nin doğal seyri hakkında danışmanlık/psikoeğitim, (ii) okul ve sınıf temelli düzenlemeler, (iii) tiklerle birlikte görülebilen DEHB ve OKB’nin değerlendirilmesi ve tedavisi, (iv) diğer psikiyatrik komorbiditelerin yönetimi ve (v) davranışsal tedavilerin kullanımı gibi başlıklara odaklanmaktadır (55,62). Bu çerçevede, klinik hedefin yalnız “tik kontrolü” değil; işlevsellik ve yaşam kalitesini belirleyen komorbid örüntünün eşzamanlı yönetimi olduğunu vurgulayan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır (55,62).

Güncel literatürde davranışsal müdahaleler, özellikle Kapsamlı Davranışsal Tik Müdahalesi (CBIT), tik tedavisinde birinci basamak seçenekler arasında yer almaktadır (55,63). Çocuk ve ergenlerde yürütülen randomize kontrollü bir çalışma, CBIT’in destekleyici terapi/psikoeğitime kıyasla tik şiddeti ve tikle ilişkili işlevsel etkilenmede daha belirgin iyileşme sağlayabildiğini göstermiştir (63). Erişkin örneklemelerinde de davranışçı tedavilerin etkililiğini destekleyen randomize çalışmalar bulunmaktadır (64). Bununla birlikte, gerçek yaşam koşullarında erişimi artırma, hangi hasta profiline hangi müdahalenin öncelikleneceği ve müdahale mekanizmalarının netleştirilmesi gibi alanlarda ek kanıta gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (55,65).

Uzak erişimli uygulamalar (tele-sağlık) açısından, CBIT’in videokonferans veya çevrim içi formatlarda uygulanabilirliğini destekleyen bulgular vardır; bazı çalışmalar tele-sağlık ile yüz yüze sunumun benzer klinik kazanımlar sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak etkililik, sürdürülebilirlik, geniş ölçekli uygulama ve eşitsizlikleri azaltma açısından daha büyük örneklemli, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir (66–68).

Tourette Sendromunda Hemşirelik Bakımı

Hemşirelik bakımının odağı, tiklerin dalgalı doğasını (alevlenme–sönme), stres ve yorgunlukla artışını, baskılama sonrası artış (rebound) gibi özelliklerini çocuk/ergen ve aileye anlaşılır biçimde açıklamak; yanlış yorumlamaları azaltmak; işlevsellik ve yaşam kalitesini belirleyen komorbid örüntüyü sistematik izlemek ve tedaviye katılımı sürdürülebilir kılmaktır (55,58). Tikler sıklıkla “bilerek yapılan davranış” ya da “terbiyesizlik” olarak yanlış yorumlanabildiğinden, hemşirelik psikoeğitimi damgalanmayı azaltma, aile içi çatışmayı önleme ve okul ortamında doğru tutumun gelişmesini sağlama açısından doğrudan klinik değer taşır (55,61).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Semptom ve işlevsellik değerlendirmesi:** Tik tipi/sıklığı/şiddeti, tetikleyiciler, baskılama örüntüsü; okul uyumu, akran ilişkileri, benlik saygısı, uyku ve stres düzeyinin birlikte izlenmesi (55,58)
- **Komorbidite taraması ve önceliklendirme:** DEHB, OKB, kaygı-duygudurum belirtileri ve öğrenme güçlüklerinin düzenli değerlendirilmesi; “hangi belirti alanı yaşamı daha çok bozuyor?” sorusuyla bakım hedeflerinin netleştirilmesi (55,59–61)
- **Psikoeğitim ve damgalanmayı azaltma:** Tiklerin istemsiz doğası, dalgalanma örüntüsü, stres yönetimi; aileye ve uygun olduğunda okul personeline yapılandırılmış bilgilendirme (55,61,62)
- **Davranışsal tedavilere katılımın desteklenmesi (CBIT):** Tedaviye erişim engellerinin belirlenmesi, randevu/ev çalışması sürekliliğinin izlenmesi, motivasyonun sürdürülmesi ve aile katılımının uygun biçimde yapılandırılması (55,63,65)
- **Tele-sağlık süreçlerinde koordinasyon:** Ev ortamında uygulama koşullarının düzenlenmesi, geri bildirim döngülerinin kurulması, takip sürekliliğinin güçlendirilmesi (66–68)
- **Okul temelli düzenlemeler:** Sınıf içi tetikleyicilerin azaltılması, akran zorbalığının önlenmesi, mahremiyeti koruyan iletişim; cezalandırıcı tutumların önüne geçecek iş birliği modeli (55,62)

Sonuç olarak TS’de hemşirelik yaklaşımı; komorbiditeyi merkeze alan, işlevselliği korumayı hedefleyen ve aile–okul–sağlık sistemi koordinasyonunu güçlendiren bütüncül bir bakım modeli ile klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlar (55,62).

2.4. Madde Bağımlılığı / Madde Kullanım Bozukluğu

Madde kullanım bozukluğu (MKB), dünya genelinde çoğunlukla erken yaşlarda başlayan; ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde yaygınlığı ve hastalık

yükü artan önemli bir ruh sağlığı sorunudur (69–72). Ergenlik dönemi; nörogelişimsel yeniden yapılanma, ödül-duygu sistemlerinin görece baskınlığı, akran etkisinin artışı, risk alma davranışlarında yükselme ve çevresel erişilebilirliğin belirginleşmesi nedeniyle madde kullanımına başlama ve MKB gelişimi açısından kritik bir “risk penceresi” olarak değerlendirilmektedir (69,70,73). Bu nedenle tütün, alkol ve diğer maddelerin kullanımını önlemeye yönelik birincil koruma programlarında ergenler öncelikli hedef gruplar arasında yer almaktadır (70,74,75).

Ergenlerde madde kullanımına ilişkin risk etmenleri çok düzeylidir ve bireysel–ailevi–çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle risk belirgin biçimde yükselmektedir (70,73). Okul başarısızlığı, devamsızlık/okuldan kopma, sosyal bağların zayıflaması ve sosyoekonomik yoksunluk gibi sosyal belirleyicilerin madde kullanım riskini artırabildiği; bu riskin özellikle koruyucu mekanizmaların zayıf olduğu koşullarda daha belirgin hale geldiği bildirilmektedir (69,72,73). Barınma güvencesi olmayan/evsiz veya sokakla teması olan ergenlerde ise madde kullanımı ve ilişkili risk davranışlarının, genel ergen popülasyonuna kıyasla daha yüksek olabildiğine ilişkin bulgular mevcuttur (76,77).

Aile sistemi, ergenin davranış örüntülerinin şekillenmesinde temel bir bağlamdır. Ebeveynin alkol/madde kullanımı, ihmal, parçalanmış aile yapısı, düşük ebeveyn izlemi ve aile içi çatışma gibi etmenlerin ergenlerde madde kullanımına yönelimi artıran güçlü risk faktörleri arasında yer aldığı; aile işlevselliği bozuldukça riskin yükseldiği gösterilmiştir (73,78). Bu çerçevede MKB, yalnızca bireysel bir sorun olarak değil, aile ve çevre ile etkileşim içinde gelişen bir tablo olarak ele alınmalıdır (73,79).

Ergenlik döneminde komorbid psikiyatrik belirtiler MKB riskini artırabilmekte; bununla birlikte madde kullanımı da bilişsel etkilenmeyi derinleştirerek bazı olgularda yeni psikiyatrik tabloların ortaya çıkmasına ya da mevcut belirtilerin ağırlaşmasına zemin hazırlayabilmektedir (79,80). Bu çift yönlü etkileşim nedeniyle klinik değerlendirmede nedensellik yönü her zaman açık değildir ve eş tanılarının sistematik taranması gerekir (79). Kanıtlar; MKB nedeniyle tedaviye başvuran ergenlerde özellikle dışa yönelim sorunlarının ve nörogelişimsel bozuklukların belirgin biçimde öne çıktığını; davranım bozukluğu ve DEHB’nin, kaygı ve duygudurum belirtileriyle birlikte sık görülen örüntüler arasında yer aldığını desteklemektedir (80,81). Ayrıca komorbid depresyon varlığında özkıyım riski açısından daha yakın izlem gerekliliği vurgulanmaktadır (81).

Travma ve olumsuz çocukluk yaşantıları (ACEs), ergenlikte madde kullanımına yatkınlıkla ilişkili bir diğer kritik alandır. Özellikle TSSB belirtilerinin “semptomları yatıştırma/kendi kendini düzenleme” işlevi üzerinden madde kullanımını artırabileceğine dair modeller ve derlemeler bulunmaktadır

(82,83). Meta-analitik kanıtlar, ACE maruziyetinin sigara kullanımı, problemli alkol kullanımı, ağır alkol kullanımı, esrar ve yasa dışı madde kullanımı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir (84). Prospektif veriler de belirli ACE örüntülerinin ilerleyen yıllarda madde kullanım bozukluğu riskini artırabileceğini desteklemektedir (85). Bu ilişki; duygu düzenleme güçlükleri, eşlik eden psikopatoloji ve sosyal destek eksikliği gibi ara süreçlerle güçlenebilmektedir (82,83).

Bağlanma ve yakın ilişki örüntüleri de ergenin risk davranışlarına duyarlılığında önemli bir çerçeve sunar. Türkiye örnekleminde bildirilen çalışmalar, MKB tanılı ergenlerde güvensiz bağlanma stillerinin daha sık görülebildiğini ve bağlanma örüntülerinin ebeveyn tutumları/sosyal destek gibi değişkenlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir (86,87). Daha güncel veriler de bağlanma stilleri ve akran ilişkilerinin alkol-sigara kullanım davranışlarıyla ilişkilenebileceğine işaret etmektedir (88).

Klinik örneklemeler, ergenlerde MKB'nin çoğu zaman çoklu risk kümeleri ile birlikte seyrettiğini göstermektedir. Bu bütüncül görünüm, ergenlerde MKB değerlendirmesi ve bakım planlamasında yalnız madde kullanımına değil; komorbid psikiyatrik belirtilere, travma öyküsüne, aile işlevselliğine ve sosyal belirleyicilere birlikte odaklanan entegre yaklaşımların gerekliliğini desteklemektedir (79–81,89).

MKB'de Hemşirelik Bakımı

Hemşirelik bakımının odağı, yalnızca madde kullanım örüntüsünü kaydetmek değil; komorbid psikiyatrik belirtileri ve risk alanlarını sistematik taramak, travma öyküsünü güvenli bir çerçevede ele almak, aile ve sosyal sistemlerle eşgüdümü güçlendirmek ve tedaviye katılımı sürdürülebilir kılmaktır (79,81,90). Özellikle çocuk ve ergenlerde MKB'nin; duygudurum bozuklukları, kaygı bozuklukları, DEHB ve davranım sorunlarıyla sık birliktelik göstermesi nedeniyle değerlendirme sürecinde komorbidite olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (80,81). Travma bilgili yaklaşım; olumsuz çocukluk yaşantıları ve istismar öykülerinin bu popülasyonda görece daha sık bildirilebilmesi nedeniyle bakımın güvenliği ve sürekliliği açısından kritik önemdedir (83,91). Erken evrede riskli kullanımı saptamak için yapılandırılmış tarama ve kısa müdahale çerçevelerinin (ör. SBIRT) klinik akışa entegre edilmesi önerilmektedir (74,75).

Hemşirelik girişimleri kapsamında;

- **Tarama ve erken müdahale (SBIRT yaklaşımı):** Yaşa uygun tarama araçlarıyla riskli kullanımın belirlenmesi, kısa müdahale ve gerekli durumlarda yönlendirme (74,75)

- **Komorbidite ve güvenlik değerlendirmesi:** Depresyon/kaygı, DEHB/davranım sorunları, özkıyım düşüncesi, kendine zarar verme, adli riskler ve şiddet maruziyeti açısından düzenli izlem (80,81)
- **Travma bilgili bakım:** Yargılayıcı olmayan iletişim, güvenli ortamın sürdürülmesi, yeniden travmatizasyondan kaçınma; uygun olduğunda travma odaklı hizmetlere yönlendirme (83,91)
- **Motivasyonel görüşme ve değişime hazırlık:** Değişim motivasyonunun değerlendirilmesi, küçük ve ulaşılabilir hedeflerle ilerleme; nüksün “öğrenme döngüsü” olarak ele alınması (81,92)
- **Aile odaklı yaklaşım:** Aileye psikoeğitim, ebeveyn izleminin ve iletişim becerilerinin güçlendirilmesi; aile içi çatışma alanlarında destek ve uygun kurumlara yönlendirme (73,78)
- **Entegre bakım ve bakım koordinasyonu:** Ruh sağlığı–madde kullanımı–sosyal hizmet bileşenlerinin eşgüdümü; okul, sosyal destek ve barınma gibi sosyal belirleyicilere yönelik bağlantıların kurulması (79,89)
- **Uzun dönem izlem ve nüks önleme:** Tetikleyicilerin belirlenmesi, baş etme becerilerinin güçlendirilmesi, randevu sürekliliği ve tedaviye bağlılığın desteklenmesi (79,90)

Bu yaklaşım, ergenlerde MKB’nin kronik/yineleyici seyrine uygun biçimde yalnız kullanımın azaltılmasını değil; işlevselliğin artırılmasını, komorbid ruhsal belirtilerin izlenmesini ve uzun dönem iyilik halinin desteklenmesini hedefleyen bütüncül bir bakım çerçevesi sunar (79–81,90).

4. Güncel Hemşirelik Yaklaşımları

Birlikte oluşan ruhsal bozukluklar (komorbidite), klinik uygulamada yalnızca tanısıl karmaşıklık yaratmakla kalmaz; bakımın sürekliliği, hizmetlere erişim, tedaviye katılım, izlem güvenliği ve uzun dönem işlevsellik açısından da belirgin bakım boşlukları doğurur (79,93). Komorbidite varlığında belirtiler çoğu zaman iç içe geçer; örneğin kaygı–depresyon–madde kullanımı üçgeninde belirtiler karşılıklı olarak şiddetlenebilir ve bu durum özellikle gelişimsel geçiş dönemlerinde (ergenlikten genç yetişkinliğe) daha belirgin bir bakım yükü oluşturabilir (79,94). Buna karşın, ruh sağlığı ve bağımlılık hizmetlerinde değerlendirme ve müdahale süreçlerinin hâlâ tek tanı odaklı ve “hat” temelli (silo) yürütülmesi; eşlik eden bozuklukların ya geç fark edilmesi ya da farklı hizmet hatlarında eşgüdümsüz ele alınması, bakım sürekliliğini zayıflatan temel sorun alanları arasında yer almaktadır (93,95).

Bu tablo, hemşirelik bakımında (i) komorbiditeyi erken yakalamayı sağlayan **sistematik tarama** yaklaşımlarına, (ii) ruh sağlığı–madde kullanımı–tıbbi bakım bileşenlerini aynı plan içinde ele alan entegre (bütünleşik) bakım modellerine,

(iii) travma bilgili ve gelişimsel açıdan uyarlanmış bakım ilkelerine, (iv) klinik tablo değiştiğinde kararları güncelleyen dinamik izlem süreçlerine olan gereksinimi açık biçimde ortaya koymaktadır (83,89,93). Özellikle komorbid örüntülerin sık görüldüğü klinik pratikte tanı-ötesi (transdiagnostik) yaklaşım; “hangi tanı?” sorusundan önce, ortak süreçler (duygu düzenleme, kaçınma, dürtüsellik, işlev kaybı, nüks döngüsü vb.) ve güvenlik riskleri üzerinden bakımın yapılandırılmasını destekleyen bir çerçeve sunar (96,97). Bu bağlamda hemşire, yalnızca belirtileri izleyen değil; riskleri erken fark eden, bakım sürecini koordine eden, bireyi güçlendiren ve ekip içinde bütünleştirici rol üstlenen kilit aktör konumundadır (93,98).

Ayrıca hemşirelik sürecinin standart bir dil ve izlenebilir bir planlama mantığıyla yürütülmesi; özellikle komorbid olgularda hedeflerin netleştirilmesi, bakımın sürekliliğinin sağlanması ve çıktının ölçülebilmesi açısından önem taşır. Bu noktada NANDA-I hemşirelik tanıları, NIC hemşirelik girişimleri ve NOC hemşirelik sonuçlarının birlikte kullanımı; psikiyatri alanında bakım planlarının standardizasyonunu ve disiplinler arası iletişimi destekleyen uygulanabilir bir araç seti sunar (99,100).

4.1. Değerlendirme ve Tarama: Komorbiditeyi Erken Tanıma

Komorbiditeyi erken tanıma, “hangi tanı var?” sorusundan önce “hangi riskler ve hangi bakım gereksinimleri var?” sorusuna yanıt vermeyi gerektirir. Bu nedenle hemşirelik değerlendirmesi, aşağıdaki basamaklar üzerinden yapılandırılmalıdır:

1. **Güvenlik ve aciliyetin hızlı belirlenmesi:** Özkıyım düşüncesi, kendine/başkasına zarar riski, ağır yoksunluk-intoksikasyon, psikotik alevlenme, ağır ihmal/şiddet maruziyeti gibi acil durumların erken saptanması ve uygun yönlendirme (83,93).
2. **Eşzamanlı belirtilerin ayrıştırılması ve birlikte ele alınması:** Madde kullanımının ruhsal belirtiler üzerindeki etkisi (tetikleyici, sürdürücü, maskeleyici) ile bağımsız psikiyatrik belirtilerin ayrıştırılması; ancak bakım planının “ayrı ayrı” değil, bütüncül biçimde kurulması (89,93).
3. **İşlevsellik ve bakım gereksinimlerinin çok boyutlu ortaya konması:** Okul/iş, aile, sosyal ilişki, uyku, öz bakım, tedaviye katılım, barınma/ekonomik stresörler gibi alanların eşzamanlı değerlendirilmesi ve önceliklendirme (93,95).
4. **Dinamik izlem ve yeniden tarama:** Klinik tablo değiştiğinde (ilaç başlanması, madde bırakma denemesi, akut stresör, okul/iş değişimi vb.) yeniden tarama yaparak risk ve bakım hedeflerini güncelleme (74,101).

Bu yaklaşım, komorbid olgularda “parçalı hizmet” yerine entegre bakım planlamasının temelini oluşturur. Tarama ve erken müdahale uygulamalarının

(ör. SBIRT) klinik akışa entegre edilmesi; riskli kullanımı erken saptama, kısa müdahale ile motivasyonu artırma ve uygun hizmetlere yönlendirme açısından güçlü bir çerçeve sunar (74,101). Bununla birlikte, komorbidite açısından tarama yalnız madde kullanımına indirgenmemeli; duygu durum, kaygı, travma öyküsü, bilişsel işlev, uyku ve işlev kaybı alanlarını kapsayan sistematik bir değerlendirme olarak kurgulanmalıdır (83,93).

4.1.1. İlk temas: Güvenlik–aciliyet triyajı (0–10 dakika)

Komorbid olgularda ilk adım, tanısal ayrıntılardan önce yaşamı tehdit eden risklerin hızla elenmesi ve stabilizasyonun sağlanmasıdır (93). İlk temas, “önce güvenlik” ilkesine göre yapılandırıldığında sonraki değerlendirme basamakları daha güvenli ve etkili biçimde yürütülebilir (93,95).

- **İntihar riski ve kendine zarar verme:** Özellikle çocuk–ergen ve genç yetişkinlerde ilk temas sırasında doğrulanmış kısa tarama araçlarıyla sistematik tarama önerilir. ASQ (Ask Suicide-Screening Questions) kısa, uygulaması pratik bir tarama seti olup pozitif taramada ayrıntılı klinik değerlendirmeye geçişi destekler (102–104).
- **Ağır yoksunluk/intoksikasyon, ajitasyon, psikotik belirti, şiddet riski:** Madde etkisine bağlı tablo ile birincil psikiyatrik tablonun ayırımında erken saatler kritik olduğundan; güvenli gözlem, vital bulguların izlenmesi ve gerektiğinde acil müdahale/konsültasyon basamaklarının devreye alınması gerekir (89,93).
- **Çevresel güvenlik:** Ortam güvenliğinin hızla değerlendirilmesi, en az kısıtlayıcı önlemlerle güvenliğin sağlanması ve görünür/erişilebilir bakım sunumu (özellikle kendine zarar riski olan bireylerde) temel ilkeler arasındadır (105).

Hemşirelik açısından bu basamak; güvenli ortamın sağlanması, tetikleyicilerin azaltılması, kısa–açık iletişim, gerekirse yakın gözlem ve kurum kriz protokollerinin işletilmesi uygulamalarını içerir (93,105). Travma öyküsü olasılığı yüksek gruplarda güvenlik uygulamalarının travma duyarlı bir dille yürütülmesi, bakımın sürdürülebilirliği açısından belirleyicidir (83,106).

4.1.2. Tarama yaklaşımı: “Çift odaklı” ve kademeli (stepped) tarama

Komorbid olguda tarama tek eksenli (yalnız madde ya da yalnız ruhsal belirti) yapılmamalıdır. Klinik olarak uygulanabilir bir kademeli tarama yaklaşımı şu mantıkla kurgulanabilir (93):

A) Madde kullanımı taraması (ilk tarama seti)

Birinci basamak ve ruh sağlığı hizmetlerinde yaygın kullanılan WHO ASSIST; alkol, tütün ve diğer maddeler için risk düzeyini belirleyerek kısa müdahale ve/veya yönlendirme kararını destekler (107). ASSIST’in güçlü yanı,

yalnızca “var/yok” değil, risk şiddeti üzerinden bakım yolunu yapılandırmaya yardımcı olmasıdır (107).

B) Ruhsal belirti taraması (ikinci tarama seti)

Eşzamanlı olarak depresyon, kaygı, travma belirtileri, uyku sorunları, ajitasyon/dürtüsellik ve psikoz belirti kümeleri kısa tarama araçlarıyla değerlendirilir. Buradaki amaç “tanı koymak” değil, bakım planını ve güvenlik izlemini etkileyen belirti kümelerini görünür kılmaktır (93,95).

C) Pozitif taramada derinleştirilmiş değerlendirme

Tarama pozitifse; klinik görüşme, aile/okul/iş ortamından bilgi, geçmiş tedavi öyküsü, ilaç-madde etkileşimleri, işlevsellik ve sosyal belirleyiciler (barınma, şiddet maruziyeti, sosyal destek, adli süreçler) yapılandırılmış biçimde derinleştirilir. Komorbid olgularda değerlendirme tek seferlik bir işlem değil, **izlemlerle güncellenen** bir süreç olarak ele alınmalıdır (93,95).

4.1.3. Tanısal ayırıştırma: Belirti kaynaklarını ayırt etme

(Madde etkisi mi, birincil bozukluk mu?)

Komorbidite değerlendirmesinin en kritik noktalarından biri, belirtilerin kaynağını klinik olarak ayırştırmaktır. Depresif belirtiler, kaygı, uykusuzluk, iritabilite ve psikotik belirtiler hem madde kullanımına bağlı süreçlerde hem de birincil bozukluklarda görülebilir (89,93). Pratik ayırıştırma ölçütleri şunlardır:

- **Zaman çizelgesi:** Belirtiler madde kullanımından önce var mıydı; kullanımla birlikte mi başladı; bırakınca azalıyor mu?
- **Süreklilik:** Yoksunluk/intoksikasyon pencereleri dışında sürüyor mu?
- **Fonksiyonel örüntü:** Okul/iş/ilişki alanlarındaki bozulma hangi dönemlerde artıyor?
- **Tedavi yanıtı ve nüks örüntüsü:** Sadece madde bırakımıyla düzelmeyen belirti kümeleri farklı bir bakım yolunu gerektirir.

Bu noktada **dinamik izlem** esastır: ilk değerlendirmede “geçici” görünen bir belirti kümesi izlemlerde kalıcılaşabilir; tam tersi de mümkündür. Bu nedenle ayırıştırma, izlemlerle güçlenen klinik bir karar süreci olarak ele alınmalıdır (93,95).

4.1.4. Travma duyarlı tarama: Genç yetişkin odağında zorunlu bileşen

Komorbid olgularda travma öyküsü ve travma belirtileri; hem madde kullanımının sürdürülmesinde hem de tedaviye katılımın kesintiye uğramasında güçlü belirleyicilerdendir. Bu nedenle travma taraması ve travma bilgili yaklaşım, değerlendirme akışına entegre edilmelidir (83,93). Travma bilgili yaklaşımın çekirdek ilkeleri; güvenlik, güven/şeffaflık, iş birliği, güçlendirme ve seçim sunma ekseninde bakım ilişkisinin yeniden kurulmasını hedefler (106).

Hemşirelik uygulamasında bu; tetikleyici olabilecek dil ve uygulamalardan kaçınma, mümkün olduğunda seçim sunma, mahremiyeti güçlendirme ve “Neden böyle?” yerine “Size ne oldu; şu an sizi ne zorlayabilir?” perspektifine yakın bir iletişim kurma şeklinde somutlaşır (83,106).

4.1.5. Hemşirelik rolü: Tarama–değerlendirmeyi bakım planına bağlama

Bu alt başlık düzeyinde hemşirelik rolü, ayrıntıya boğmadan “entegrasyon ve bakım ilkeleri” kısmına köprü kuracak şekilde şöyle çerçevelenebilir:

1. **Standart taramayı rutinleştirme:** Madde kullanımı + ruhsal belirtiler + intihar riski taramasını aynı bakım akışına yerleştirmek; sonuçları klinik karar destek bilgisine dönüştürmek (93,102,107).
2. **Pozitif taramada bakım önceliklerini belirleme:** Güvenlik, stabilizasyon, uyku, ajitasyon yönetimi, işlevsellik ve sosyal belirleyiciler (barınma/şiddet/sosyal destek) üzerinden önceliklendirme (93,95).
3. **Kısa müdahale ve uygun yönlendirme:** Tarama sonuçlarını kısa geri bildirimle paylaşmak, motivasyonel yaklaşımın zeminini kurmak ve entegre bakım modeline yönlendirmek (74,101).
4. **İzlem ve yeniden tarama:** Belirti örüntüsü değiştikçe taramayı yinlemek; böylece “kaçan komorbidite” riskini azaltmak ve bakım hedeflerini güncellemek (93,95).

4.2. Entegre Bakım Modelleri (CCM–SBIRT–Hibrit Yaklaşımlar)

Birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda bakımın en önemli yapısal sorunlarından biri, hizmetlerin hâlâ tanı-temelli ve parçalı biçimde örgütlenmesidir. Madde kullanım bozuklukları, duygudurum ve kaygı bozuklukları ya da nörogelişimsel bozukluklar çoğu zaman farklı birimler ve farklı ekipler tarafından, farklı tedavi öncelikleriyle ele alınmakta; bu durum özellikle komorbid olgularda bakımın sürekliliğini ve klinik etkililiğini sınırlamaktadır (93,95,108). Bu bağlamda entegre bakım modelleri, eş tanılı bireylerde klinik sonuçları iyileştirmeyi; bakım süreçlerini daha erişilebilir, sürdürülebilir ve kişi merkezli hale getirmeyi hedefleyen temel yaklaşımlar arasında yer alır (108–110).

Entegre bakım, yalnızca hizmetlerin “aynı çatı altında” sunulması değildir; değerlendirme, karar verme, izlem, yeniden tarama ve bakım planını güncelleme süreçlerinin eşgüdümlü ve dinamik biçimde yürütülmesini ifade eder (108,109). Komorbid örüntünün sık görüldüğü genç yetişkinlik ve travma öyküsünün daha olası olduğu gruplarda, yaklaşım “hangi tanı önce?” sorusundan ziyade “hangi bakım ihtiyacı şu an öncelikli ve hangi riskler acil?” sorusu etrafında yapılandırılmalıdır (83,93). Uygulamada en sık başvuru alan örnekler; Kronik Bakım Modeli (Chronic Care Model–CCM), SBIRT (Screening, Brief

Intervention, Referral to Treatment) ve bu iki yapının güçlü yönlerini birleştiren **hibrit** modellerdir (101,107,111).

4.2.1. Kronik Bakım Modeli (Chronic Care Model – CCM)

Kronik Bakım Modeli, başlangıçta uzun süreli fiziksel hastalıklarda bakım kalitesini artırmak için geliştirilmiş; zaman içinde ruhsal bozukluklar ve eşlik eden madde kullanımı gibi kronik seyirli alanlara da uyarlanmıştır (112,113). Modelin temel varsayımı, kronik seyirli durumlarda etkin bakımın yalnızca akut müdahalelerle değil; planlı izlem, hasta/ailenin öz-yönetimi, ekip temelli çalışma, karar destek ve bilgi sistemleri ile sağlanabileceğidir (112).

CCM, altı bileşen üzerine kuruludur:

1. Sağlık sistemi organizasyonu
2. Klinik bilgi sistemleri
3. Karar destek mekanizmaları
4. Bakım sunumunun yeniden tasarımı (delivery system design)
5. Öz-yönetim desteği
6. Toplum kaynaklarıyla entegrasyon (112)

Komorbid ruhsal bozukluklar açısından CCM'nin en güçlü yanı, bakımın “tek seferlik” değil süregelen bir süreç olarak kurgulanmasını sağlamasıdır (113). Örneğin bipolar bozukluk + madde kullanım bozukluğu birlikteliğinde, yalnızca akut alevlenme dönemlerine odaklanmak yerine; remisyon dönemlerinde de izlem, erken uyarı işaretleri, ilaç uyumu, yaşam ritmi düzenlemeleri ve relaps önleme planı gibi bileşenler sistematik biçimde sürdürülür (93,108). Bu yapı, klinik tablo dalgalandıkça bakım planının zamanında güncellenmesini kolaylaştırır (93,113).

Hemşirelik açısından CCM, hemşireyi yalnız uygulayıcı değil; bakım koordinatörü/vaka yöneticisi, eğitimci ve izlem sürekliliğinin taşıyıcısı konumuna yerleştirir. Semptom izlem kayıtları, ilaç uyumu ve yan etki izlemi, öz-yönetim becerilerinin desteklenmesi, randevu sürekliliğinin sağlanması ve toplum kaynaklarına yönlendirme CCM'nin hemşirelikle doğrudan kesişen uygulama alanlarıdır (109,113).

4.2.2. SBIRT (Screening, Brief Intervention, Referral to Treatment)

SBIRT modeli, özellikle riskli madde kullanımını erken evrede yakalamak ve basamaklandırılmış müdahale sunmak üzere geliştirilmiş; zamanla eşlik eden ruhsal belirtileri de kapsayan pratik bir klinik akış haline gelmiştir (101,114). Model üç temel aşamadan oluşur:

1. Tarama (Screening)

2. Kısa müdahale (Brief Intervention)

3. Tedaviye yönlendirme (Referral to Treatment) (101,114)

SBIRT'in ayırt edici yönü, bireyleri “bağımlı/bağımlı değil” ikiliğine zorlamak yerine, risk düzeyine göre sınıflandırmasıdır. Böylece düşük ve orta riskli bireylerde kısa ve yapılandırılmış müdahaleler yeterli olabilirken, yüksek riskli olgular daha yoğun ve uzmanlaşmış hizmetlere yönlendirilir (101,114). Komorbidite bağlamında SBIRT'in katkısı üç düzeyde öne çıkar:

1. Ruhsal belirtileri olan ancak henüz tanı almamış bireylerde erken temas ve görünürlük sağlar (101,114).
2. Madde kullanımını “ikincil sorun” gibi değil, bakım planının merkez bileşeni olarak ele alır (93,114).
3. Hemşirenin kısa müdahalelerde motivasyonel görüşme temelli iletişimi kullanmasına sistematik bir zemin sunar (74,101).

Araştırmalar, SBIRT temelli uygulamaların riskli kullanımı azaltabildiğini ve hizmete yönelmeyi artırabildiğini; özellikle yapılandırılmış eğitim ve kurumsal destekle uygulandığında hemşirelik uygulamalarında da uygulanabilirliğinin güçlendiğini göstermektedir (114–116). Bu yönüyle SBIRT, 4.1'de ele alınan tarama ve erken tanı basamağının doğal bir devamı niteliğindedir (101,114).

4.2.3. Hibrit Modeller: CCM ve SBIRT'in bütünleştirilmesi

Literatürde, tek bir modelin komorbid ruhsal bozuklukların tüm gereksinimlerini tek başına karşılamada yetersiz kalabildiği; bu nedenle hibrit yaklaşımların daha işlevsel olabileceği vurgulanmaktadır (108,110). Hibrit modeller, SBIRT'in erken tanı ve kısa müdahale gücünü, CCM'nin uzun dönem izlem ve bakım koordinasyonu yapısıyla birleştirir (101,112,113). Bu yapı sayesinde bakım:

- İlk temas noktalarında hızlı tarama ve kısa müdahalelerle başlar,
- Risk düzeyi arttıkça daha yoğun ve yapılandırılmış izlem süreçlerine evrilir,
- Tanılar değişse bile bakım ilkeleri ve izlem sürekliliği korunur (93,101,113).

Özellikle genç yetişkinlerde ve travma öyküsü bulunan bireylerde hibrit modeller, tanı-ötesi bir mantığı pratikte destekler: bakım, belirli bir tanıya sabitlenmek yerine ortak süreçlere (motivasyon, stres duyarlılığı, işlevsel toparlanma, hizmete katılım ve relaps döngüsü) odaklanır (83,93,108). Bu yaklaşım, bölümün ilerleyen kısmında ele alınacak bakım ilkeleri ve hemşirelik süreci için güçlü bir zemin oluşturur (93,99,100).

4.2.4. Hemşirelik perspektifinden entegre modellerin önemi

Entegre bakım modelleri, hemşirelik uygulamalarını tanı merkezli bir “etiketleme” mantığından çıkararak süreç ve ihtiyaç merkezli hale getirir. Hemşireler bu modeller içinde; tarama yapan, kısa müdahaleyi uygulayan, bakım basamakları arasında köprü kuran, izlem sürekliliğini sağlayan ve ekip içi koordinasyonu taşıyan temel profesyonellerdir (93,109,110). CCM–SBIRT–hibrit yaklaşımlar, NANDA–NIC–NOC ile yürütülen hemşirelik sürecine de doğrudan altyapı sağlar: hemşirelik tanılarının daha doğru belirlenmesini, girişimlerin uygun zaman ve yoğunlukta planlanmasını ve sonuçların sistematik biçimde değerlendirilmesini kolaylaştırır (99,100,113).

4.3. Bakım İlkeleri ve Hemşirelik Süreci

NANDA–NIC–NOC Çerçevesinde Entegre ve Transdiagnostik Yaklaşım

Birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda hemşirelik bakımı, tekil tanıya odaklanan geleneksel yaklaşımların ötesine geçmeyi gerektirir. Komorbidite varlığında klinik tablo; belirtilerin örtüşmesi, semptom şiddetinin dalgalanması, tedaviye katılımın kesintiye uğrayabilmesi ve bakım önceliklerinin zaman içinde değişmesi nedeniyle dinamik bir yapı gösterir (93,95). Bu nedenle hemşirelik bakımının ilke temelli, bütüncül, kanıta dayalı ve esnek bir çerçevede yürütülmesi; güvenlik, işlevsellik ve uzun dönem iyilik halini aynı plan içinde ele alması zorunludur (89,93,101).

Bu bölümde önce komorbid ruhsal bozukluklarda bakımın temel ilkeleri sunulmakta; ardından bu ilkelerin NANDA-I tanıları, NIC girişimleri ve NOC sonuç göstergeleri ile nasıl sistematikleştirilebileceği açıklanmaktadır (117–119). Sunulan yaklaşım, önceki bölümlerde ele alınan entegre bakım modelleriyle (CCM–SBIRT–hibrit) uyumludur ve klinik izlemde “tanıdan çok ihtiyaç ve risk odaklı” karar vermeyi destekler (101,112,113).

4.3.1. Birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda temel bakım ilkeleri

Bütüncüllük ve kişi merkezlilik

Bakım, yalnızca tanı ve semptomlara değil; bireyin gelişimsel dönemi, travma öyküsü, sosyal bağlamı, işlevsellik düzeyi, kültürel anlamlandırmaları ve öznel deneyimine odaklanmalıdır. Özellikle genç yetişkinlikte kimlik gelişimi, özerklik gereksinimi, rol geçişleri ve akran bağlamı dikkate alınmadan yapılan planlamalar tedaviye katılımı zayıflatabilir (93,95).

Transdiagnostik yaklaşım:

Komorbid olgularda bakım planı; tanıları arasında ortak olan süreçleri (duygu düzenleme güçlüğü, kaçınma, dürtüsellik, stres duyarlılığı, madde ile baş etme, işlev kaybı döngüsü gibi) hedeflemeli; tanıları değişse dahi bakım hedefleri ve

izlem sürekliliği korunmalıdır. Bu yaklaşım, komorbidite yükü yüksek popülasyonlarda klinik yönetimi kolaylaştıran bir çerçeve olarak giderek daha fazla desteklenmektedir (120,121).

Travma duyarlılığı:

Komorbid ruhsal bozukluğu olan bireylerin önemli bir bölümünde olumsuz yaşam olayları ve travma öyküsü bulunabildiğinden, bakım ilişkisi “güvenlik, güven/şeffaflık, iş birliği, güçlendirme ve seçim sunma” ilkeleri üzerine kurulmalıdır. Travma bilgili yaklaşım, yeniden travmatizasyondan kaçınmayı ve bakım katılımını artırmayı hedefler (106,122).

Dinamik izlem ve yeniden değerlendirme:

Komorbidite sabit bir durum değil, zaman içinde değişen bir örüntüdür. Bu nedenle hemşirelik süreci; düzenli yeniden taramayı, risk düzeyini güncellemeyi ve bakım hedeflerini klinik tabloya göre revize etmeyi içermelidir. Bu ilke özellikle nüks/relaps riski yüksek olgularda kritik önemdedir (93,95,113).

Ekip temelli ve entegre çalışma:

Komorbid olgularda klinik çıktıların iyileştirilmesi; psikiyatri, psikoloji, sosyal hizmet, birinci basamak ve gerektiğinde bağımlılık hizmetlerinin eşgüdümlü çalışmasını gerektirir. Hemşire, bakım koordinasyonunu sürdüren, basamaklar arasında köprü kuran ve izlem sürekliliğini taşıyan kilit profesyonel rol üstlenir (93,110,113).

4.3.2. Komorbidite bağlamında hemşirelik süreci

NANDA–NIC–NOC ile yapılandırma

Yukarıdaki ilkeler doğrultusunda hemşirelik süreci; NANDA-I tanıları, NIC girişimleri ve NOC sonuçları ile sistematik biçimde yapılandırılabilir. Bu sınıflandırmalar, komorbid olgularda bakımın “tanı-ötesi” biçimde izlenebilir ve ölçülebilir olmasını; ekip içi iletişimin standardize edilmesini destekler (117–119).

Tanılama (NANDA-I):

Komorbid olgularda hemşirelik tanıları çoğu zaman birden fazla alanı kapsar ve “tanı kümeleri” şeklinde birlikte ele alınır. Örneğin madde kullanım bozukluğu ile duygudurum belirtilerinin birlikte seyrettiği bir olguda yalnız “etkisiz baş etme” değil; tedaviye katılım, sağlık yönetimi, uyku, güvenlik ve sosyal etkileşim alanlarını içeren bir tanı seti gerekebilir (117).

Girişimler (NIC):

Girişimler; psikoeğitim, motivasyonel görüşme temelli kısa müdahaleler, semptom ve yan etki izlemi, ilaç yönetimi, kriz yönetimi, güvenlik planı, uyku ve

günlük rutinlerin yapılandırılması, sosyal desteklerin harekete geçirilmesi ve bakım koordinasyonunu kapsar. Müdahalenin yoğunluğu ve sıralaması, risk düzeyi ve işlev kaybına göre basamaklandırılmalıdır (74,101,118).

Sonuçlar (NOC):

Bakımın başarısı yalnız semptom azalması ile değil; işlevsellik, öz-yeterlik, baş etme davranışları, tedaviye katılım, güvenlik davranışları ve öz-yönetim gibi çıktılarla izlenmelidir. Bu yaklaşım, CCM mantığıyla uyumlu biçimde uzun dönem izlemde “çıktıyı görünür kılmayı” destekler (113,119).

Tablo 2. NANDA–NIC–NOC eşleme tablosu

NANDA Hemşirelik Tanısı	NIC Girişimleri	NOC Göstergeleri	Sonuç
Etkisiz baş etme	Baş etme güçlendirme, motivasyonel görüşme, stres yönetimi eğitimi	Baş etme davranışları, öz-yeterlik	
Tedaviye uyumda bozulma riski	İlaç yönetimi, psikoeğitim, bakım koordinasyonu, randevu sürekliliği desteği	Tedaviye katılım, ilaç uyumu	
Anksiyete	Anksiyete azaltma, gevşeme teknikleri, güvenli ortam sağlama	Anksiyete düzeyi, duygusal denge	
Kendine zarar verme riski	Güvenlik planı oluşturma, kriz müdahalesi, yakın izlem	Güvenlik davranışları, risk kontrolü	
Sosyal etkileşimde bozulma	Sosyal beceri geliştirme, destek sistemlerini güçlendirme	Sosyal katılım, ilişkisel işlevsellik	
Sağlığı sürdürmede yetersizlik	Sağlık eğitimi, öz-yönetim desteği, yaşam tarzı düzenlemeleri	Sağlık yönetimi davranışları, öz-yönetim	

(117,118,119)

4.4. Özel Popülasyon ve Ortam Uyarlamaları

Birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda hemşirelik bakımının etkililiği, yalnızca seçilen model ve girişimlerin niteliğine değil; bu girişimlerin hangi popülasyona ve hangi bakım ortamına nasıl uyarlandığına da doğrudan bağlıdır. Komorbidite örüntüleri gelişimsel dönemlere, sosyal bağlama ve hizmetin sunulduğu ortama göre anlamlı farklılıklar gösterebilir; bu durum hem bakım gereksinimlerinin içeriğini hem de öncelik sırasını değiştirir (93,95). Bu nedenle entegre ve transdiagnostik yaklaşımın; ergen, genç yetişkin ve erişkin gruplarında, ayrıca birinci basamak, ayaktan psikiyatri ve yatan hasta ortamlarında uyarlanmış klinik akışlar ile yürütülmesi gerekir (95,110).

Ruhsal bozuklukların önemli bir bölümünün ergenlik ve erken yetişkinlikte başladığı; erken başlangıcın daha uzun süreli tedavisiz dönem ve daha olumsuz klinik/işlevsel sonuçlarla ilişkilenebildiği bildirilmektedir (123–125). Ayrıca ergenlik dönemi (10–19 yaş) ruh sağlığı açısından kritik bir dönem olup depresyon, kaygı ve davranışsal bozukluklar bu yaş grubunda önemli hastalık yükü oluşturmaktadır (126). Bu gelişimsel gerçeklik, komorbidite

değerlendirmesinin ve hemşirelik bakımının “yaş ve bağlam duyarlı” biçimde tasarlanmasını zorunlu kılar (93,126).

4.4.1. Ergen popülasyonunda bakım uyarlamaları

Ergenlik; nörobiyolojik olgunlaşmanın sürdüğü, kimlik gelişiminin ön planda olduğu ve risk alma davranışlarının arttığı bir gelişimsel evredir. Bu dönemde komorbidite sıklıkla DEHB, davranım sorunları, kaygı bozuklukları, madde kullanımı ve OKB/tik belirtileri gibi tabloların birlikte seyri şeklinde ortaya çıkabilir (126). WHO verileri, ergen ruh sağlığı yükünün klinik ve halk sağlığı açısından önemini vurgulamakta; bu yaş grubunda erken tanılama ve uygun hizmet bağlantısının kritik olduğunu göstermektedir (126).

Ergenlere yönelik hemşirelik bakımında temel uyarlamalar şunlardır:

- **Gelişimsel duyarlılık:** Değerlendirme ve psikoeğitim; bilişsel kapasite, soyut düşünme düzeyi ve özerklik ihtiyacı dikkate alınarak yapılandırılmalıdır (126).
- **Mahremiyet–aile katılımı dengesinin kurulması:** Ergenin mahremiyeti korunurken aile, tedaviye katılım ve izlem sürekliliğini destekleyecek biçimde sürece dengeli şekilde dahil edilmelidir (93,95).
- **Risk davranışlarının düzenli taranması:** Madde kullanımı, kendine zarar verme/özkıyım riski, okul devamsızlığı ve akran zorbalığı gibi alanlar yapılandırılmış tarama akışına entegre edilmelidir (101,105,126).
- **Beceri temelli girişimler:** Duygu düzenleme, dürtü kontrolü, problem çözme ve güvenli sosyal becerileri destekleyen yapılandırılmış yaklaşımlar önceliklendirilmelidir (93,95).

Bu popülasyonda hemşirelik rolü; yalnız semptom izlemi değil, aynı zamanda koruyucu–önleyici bakım bileşenlerini güçlendirme, erken risk yakalama ve uygun basamaklara yönlendirme üzerinden tanımlanmalıdır (101,126).

4.4.2. Genç yetişkinlerde bakım uyarlamaları

Genç yetişkinlik (yaklaşık 18–25 yaş), hizmet geçişleri, eğitim/istihdam düzeni, bağımsızlaşma ve kimlik/ilişki yapılanması gibi çoklu değişimlerin aynı anda yaşandığı bir dönemdir. Epidemiyolojik derlemeler, birçok ruhsal bozukluğun ergenlik ve erken yetişkinlikte başladığını; yaşam boyu bozuklukların yaklaşık yarısının ergenlik ortasına kadar, büyük bölümünün ise 20’li yaşların ortasına kadar başladığını bildirmektedir (123,124). Bu dönemde madde kullanımı, duygudurum ve kaygı belirtileri sıklıkla iç içe seyredebileceğinden, transdiagnostik ve entegre bakım yaklaşımı pratik değer taşır (93,120,121).

Genç yetişkinlerde bakım uyarlamalarının merkezinde şu ilkeler yer alır:

- **Transdiagnostik yaklaşımın önceliklendirilmesi:** Tanılar değişse bile baş etme, stres duyarlılığı, uyku, işlevsellik ve hizmete katılım düzenli izlenmelidir (120,121).
- **Travma duyarlı bakım:** Bu dönemde çocukluk çağı travmalarının klinik yansımaları belirginleşebileceğinden, güvenli ve yargılayıcı olmayan bir bakım ortamı ile travma bilgili iletişim sürdürülmelidir (106,122).
- **Tedaviye katılımın desteklenmesi ve ortak karar verme:** Bu yaş grubunda tedaviye devamın dalgalı olabileceği göz önüne alınarak motivasyonel görüşme ve ortak hedef belirleme yaklaşımları uygulanmalıdır (74,101).
- **İşlevsellik odaklı hedefler:** Eğitim, istihdam, sosyal roller ve bağımsız yaşam becerileri bakım hedeflerine açık biçimde entegre edilmelidir (93,95).
- **Hizmet geçişi yönetimi:** Çocuk–ergen hizmetlerinden erişkin hizmetlerine geçişte planlı, koordineli geçiş önerileri; kopuş riskini azaltmak için önemlidir (127).

Bu bağlamda hemşire, bakım koordinasyonu ve sürekliliği sağlayan; bireyin sağlık sistemiyle bağımlı koparmadan sürdürmesini destekleyen kilit rol üstlenir (95,110).

4.4.3. Erişkin popülasyonda bakım uyarlamaları

Erişkin dönemde komorbidite; kronikleşen klinik örüntüler, tekrarlayan alevlenmeler, işlevsellik kaybı ve fiziksel sağlık sorunlarıyla daha sık iç içe görülebilir. Özellikle şiddetli ruhsal bozukluklar ile madde kullanımının birlikte seyrettiği “dual diagnosis” olgularında hizmet ihtiyacı artar ve bakımın sürekliliği kritik hale gelir (110,128). Bu grupta uzun dönem izlem; relaps önleme, tedaviye bağlılık ve sosyal katılımın sürdürülmesi için temel bir gerekliliktir (112,113).

Erişkinlerde hemşirelik bakımında öne çıkan uyarlamalar şunlardır:

- **Uzun dönem izlem ve relaps önleme:** Akut dönemlerin ötesine geçen, erken uyarı işaretlerini izleyen ve bakım planını güncelleyen izlem tasarımı (113,128).
- **Çoklu sağlık gereksinimlerinin entegrasyonu:** Fiziksel hastalık yükü, ilaç yan etkileri, metabolik riskler ve yaşam tarzı bileşenlerinin ruhsal bakım planına entegre edilmesi (112,113).
- **Sosyal destek ve toplumsal katılım:** Yalnızlık ve damgalanma riskine karşı sosyal rehabilitasyon, toplum kaynaklarına bağlantı ve işlev odaklı hedeflerin güçlendirilmesi (93,95).

Temel amaç, belirtileri azaltmanın yanı sıra işlevselliği sürdürmek ve yaşam kalitesini artırmaktır (112,113).

4.4.4. Bakım ortamlarına göre uyarlamalar

Birinci basamak: Komorbidite açısından erken tanı ve yönlendirme için kritik bir giriş kapısıdır. Hemşireler kısa tarama araçları ve SBIRT yaklaşımıyla riskli bireyleri belirleyebilir; kısa müdahale ve uygun hizmete yönlendirmeyi organize edebilir (101,114). Buradaki ana hedef “tanı koymak”tan çok, risk ve bakım ihtiyacını hızla belirleyip doğru basamağa taşımaktır (93,101).

Ayaktan psikiyatri hizmetleri: Süreklilik, tedaviye katılım ve izlem uyumu ön plandadır. Hemşirelik girişimleri; ilaç yönetimi, yan etki izlem, psikoeğitim, randevu koordinasyonu, relaps önleme planı ve entegre bakım akışının sürdürülmesini kapsar (110,113). Komorbid olgularda düzenli yeniden tarama ve bakım planını güncelleme, klinik stabiliteyi destekleyen temel unsurdur (93,95).

Yatan hasta ortamı: Öncelik; akut risklerin yönetimi, güvenliğin sağlanması, yoksunluk/intoksikasyon ya da ağır duygudurum/psikotik alevlenme gibi durumlarda stabilizasyon ve taburculuk sonrası bakımın planlanmasıdır (105,110). Taburculuk planı; poliklinik randevusu, ilaç planı, aile/çevre eğitimi, kriz planı ve sosyal destek bağlantılarını içerecek biçimde yapılandırılmalıdır (110,113).

4.5. Uygulama Engelleri ve Çözüm Stratejileri

Birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda entegre ve bütüncül hemşirelik yaklaşımlarının etkililiği, yalnızca kuramsal modellerin varlığına değil; bu modellerin sahada uygulanabilir, sürdürülebilir ve ölçeklenebilir biçimde hayata geçirilmesine bağlıdır. Klinik pratikte bu dönüşüm; iş akışları, insan gücü, bilgi sistemleri, finansman ve yönetim başlıklarında çok düzeyli engellerle karşılaşmaktadır (131,132). Uygulama bilimi çerçeveleri (örn. CFIR), bu engellerin “müdahale–kurum içi bağlam–kurum dışı bağlam–bireysel özellikler–uygulama süreci” düzlemlerinde sistematik biçimde tanımlanmasını ve müdahale

stratejilerinin buna göre uyarlanmasını önerir (129). Benzer biçimde ERIC yaklaşımı, engel türlerine göre seçilebilecek “uygulama stratejilerini” (eğitim, süpervizyon, iş akışı yeniden tasarımı, ölçüm–geri bildirim, yerel şampiyonlar vb.) tanımlar (130).

Bu bölümde, entegre hemşirelik bakımının önündeki başlıca engeller; iş yükü/zaman kısıtlılığı, eğitim ve yetkinlik açıkları, örgütsel-yönetimsel bariyerler, finansman/kaynak yetersizliği ve süpervizyon–ekip içi koordinasyon sorunları başlıklarında ele alınmakta; her bir engel için uygulanabilir çözüm stratejileri sunulmaktadır (129–132).

4.5.1. İş yükü ve zaman kısıtlılığı

Komorbid olgular çoğu zaman daha uzun değerlendirme, daha sık izlem ve daha fazla koordinasyon gerektirir. Ancak özellikle birinci basamak ve yoğun sirkülasyonlu kliniklerde “zaman” en kritik darboğazdır; kısa süreli görüşmeler, tarama ve kısa müdahalenin rutine yerleşmesini zorlaştırabilir (131). Bu durum, komorbiditeyi kaçırma ve bakımın parçalı kalması riskini artırır (131).

Çözüm stratejileri

- **Mikro-akış tasarımı:** Tarama–kısa müdahale–yönlendirme adımlarını tek sayfalık klinik algoritmalarla standartlaştırmak; hemşire iş akışına “kısa, tekrarlanabilir” bir süreç olarak gömmek (101,131).
- **Basamaklandırma:** Düşük/orta riskte kısa müdahaleyi, yüksek riskte hızlı yönlendirmeyi otomatikleştiren basamaklandırılmış karar mantığı (SBIRT) kullanmak (114,131).
- **Ölçüm–geri bildirim:** Tarama oranları ve yönlendirme tamamlanma oranlarını izleyip düzenli geri bildirim döngüsü kurmak (130).
- **Dijital/elektronik destek:** Elektronik kayıt içinde otomatik hatırlatıcılar, kısa ölçek şablonları ve “tek tıkla yönlendirme” gibi karar destek unsurlarını kullanmak; zaman maliyetini azaltmak (135,136).

Bu tür yapılandırmalar, hemşirenin bilişsel yükünü azaltırken erken tanı ve yönlendirme kapasitesini artırabilir (131,135).

4.5.2. Eğitim ve yetkinlik eksiklikleri

Komorbidite yönetimi; transdiagnostik düşünme, travma duyarlı iletişim, motivasyonel görüşme ve entegre bakım koordinasyonu gibi özgül beceriler gerektirir. Buna karşın birçok sistemde hemşirelerin temel ve hizmet içi eğitimleri, bu çoklu gereksinimleri “paket” olarak ele almada yetersiz kalabilmektedir (131,139).

Çözüm stratejileri

- **Yetkinlik temelli hizmet içi eğitim:** Komorbidite değerlendirmesi + SBIRT + motivasyonel görüşme + travma bilgilı bakımın birlikte ele alındığı modüler programlar (114,122,131).
- **Eğitıcının eğitimi ve yerel kapasite:** Birim içinde “çekirdek eğitici hemşire” modeliyle eğitimi sürdürülebilir kılmak; yeni personel için standardize oryantasyon paketleri oluşturmak (130,134).
- **Uygulama destekli öğrenme:** Olgu temelli oturumlar, rol canlandırma, yapılandırılmış geri bildirim ve kısa süpervizyonla beceriyi sahaya transfer etmek (130).
- **SBIRT uygulama yetkinliği:** Hemşirelere yönelik yapılandırılmış SBIRT eğitimlerinin tarama araçlarının kullanımını ve uygulama sürekliliğini artırabildiğine ilişkin bulgular, bu alanın önceliklendirilmesini destekler (134).

4.5.3. Örgütsel ve yönetsel engeller

Entegre bakımın önündeki temel bariyerlerden biri, ruh sağlığı–madde kullanımı–birinci basamak hizmetlerinin farklı idari hatlarda, farklı ölçütlerle ve kimi zaman farklı kayıt sistemleriyle yürütölmesidir. Bu parçalanma; ortak bakım planı, bilgi paylaşımı ve sorumluluk devrini zorlaştırır (132,139). WHO’nun entegre/kişi merkezli bakım yaklaşımı; yönetim, hizmet tasarımı ve bilgi sistemlerinin uyumlandırılmasını temel gereklilik olarak vurgular (132,133).

Çözüm stratejileri

- **Net rol ve süreç tanımı:** “Kim tarar, kim kısa müdahale yapar, kim yönlendirir, kim izler?” sorularını yazılı protokole bağlamak (129,130).
- **Ortak bakım planı:** Ruh sağlığı ve madde kullanımı hedeflerini aynı plan içinde birleştirmek; ekip için ortak hedef ve izlem göstergeleri belirlemek (132,139).
- **Bakım navigasyonu:** Hemşirenin bakım koordinatörü/care navigator rolünün kurumsal olarak tanımlanması ve yetkilendirilmesi (110,132).
- **Yerel şampiyonlar ve liderlik:** Birim düzeyinde uygulama liderleri belirlemek; yönetim desteğini ölçüm–geri bildirimle görünür kılmak (130).

4.5.4. Finansman ve kaynak yetersizliği

Entegre bakım ve erken müdahale, uzun vadede kriz başvurularını ve yatışları azaltma potansiyeli taşısa da uygulama aşamasında personel zamanı, eğitim, bilgi

sistemi uyarlaması ve koordinasyon maliyetleri nedeniyle kısa vadede kaynak baskısı oluşturabilir (131,137). Bu nedenle finansman modelleri, “akut hizmet üretimi” yerine süreklilik ve sonuç odaklı bakım mantığıyla uyumlandırılmadığında yaygınlaştırma sınırlı kalabilir (137,141).

Çözüm stratejileri

- **Maliyet-etkililik kanıtını yönetime taşıma:** İş yükü azaltımı, yatış/kriz kullanımındaki azalma ve işlevsellik kazanımlarını içeren yerel veri panelleri oluşturmak (137,138).
- **Görev paylaşımı (task-sharing):** Uygun görevlerin hemşire ve diğer birincil basamak profesyonelleri arasında paylaştırılması; erişimi artırırken maliyet etkinliği destekleyebilir (137).
- **Kademeli yatırım:** Önce tarama ve kısa müdahale (SBIRT) bileşenleriyle başlayıp, ardından CCM bileşenlerini (izlem kayıtları, ölçüm–geri bildirim, bakım koordinasyonu) eklemek; maliyeti zamana yaymak (112,114).

4.5.5. Süpervizyon ve ekip içi koordinasyon eksiklikleri

Komorbidite yönetimi, tek disiplinin sorumluluğunda sürdürülebilecek bir süreç değildir. Düzenli süpervizyonun olmaması, ortak hedeflerin belirsizliği ve iletişim kanallarının zayıflığı; bakımın parçalı ve tutarsız biçimde sunulmasına yol açabilir (129,139). Bu durumda hastanın “hizmet hatları arasında kaybolması” ve tedaviden kopması riski artar (132,139).

Çözüm stratejileri

- **Düzenli multidisipliner toplantılar:** Kısa, yapılandırılmış ekip toplantıları (örn. haftalık 20–30 dk) ile risk, bakım hedefleri ve görev paylaşımını güncellemek (130,139).
- **Klinik süpervizyon mekanizması:** Hemşireler için düzenli klinik süpervizyon/danışmanlık oturumları; özellikle kriz yönetimi, travma öyküsü ve motivasyonel görüşme uygulamalarında kaliteyi artırır (130).
- **Ortak ölçütler ve izlem göstergeleri:** Tarama oranı, yönlendirme tamamlanması, randevu sürekliliği, relaps göstergeleri gibi ortak performans ölçütleriyle ekip koordinasyonunu güçlendirmek (129,130).
- **Standart taburculuk ve geçiş protokolleri:** Yatan hasta–ayaktan takip–birinci basamak arasında bakım devrini standartlaştırmak; kopuşu azaltmak (132,139).

Yukarıda tartışılan uygulama engelleri ve çözüm stratejileri, entegre ve bütüncül hemşirelik yaklaşımlarının klinik pratikte ancak sistematik, yapılandırılmış ve tekrar edilebilir araçlarla desteklendiğinde sürdürülebilir olabileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda hemşirelik bakımının tarama, değerlendirme, müdahale, yönlendirme ve izlem basamaklarında standart bir çerçeve sunmak amacıyla aşağıda yer alan “Birlikte Oluşan Ruhsal Bozukluklarda Entegre Hemşirelik Bakımı İçin Pratik Rehber” hazırlanmıştır.

4.6. Birlikte Oluşan Ruhsal Bozukluklarda Entegre Hemşirelik Bakımı İçin Pratik Rehber

Bu bölümde sunulan “Komorbid Ruhsal Bozukluklarda Entegre Hemşirelik Bakım Paketi”, güncel literatür, uluslararası kılavuzlar ve kanıta dayalı hemşirelik uygulamaları temel alınarak yazar tarafından geliştirilmiştir. Bakım paketi, klinik uygulamada yol gösterici bir çerçeve sunmayı amaçlamakta olup; tanı koyma ya da bireysel klinik kararların yerine geçme iddiası taşımamaktadır. Uygulama, kurum politikaları, mesleki yetki sınırları ve ilgili mevzuat doğrultusunda, klinik yargı ve multidisipliner ekip kararıyla yürütülmelidir.

4.6.1. Genel Uygulama Kontrol Listesi

(Tarama – Kısa Müdahale – Yönlendirme – İzlem)

1. Asgari Tarama Seti (İlk Temas – ≤10 dk)

Her birey için aynı akışta uygulanır:

- ☐ İntihar/kendine zarar verme riski (örn. ASQ veya kurum onaylı araç)
- ☐ Madde kullanımı (ASSIST veya kısa alkol–madde taraması)
- ☐ Temel ruhsal belirtiler (depresyon, kaygı, ajitasyon, psikotik belirti, uyku)
- ☐ Travma öyküsü için hassas sorgulama (zorlamadan, güvenli dil ile)
- ☐ İşlevsellik hızlı değerlendirme (okul/iş, aile, sosyal alan)

Kritik ilke: Amaç tanı koymak değil, bakım önceliklerini belirlemektir.

2. SBIRT Kısa Müdahale – Hemşirelik Akışı

Tarama pozitifse

- ☐ Sonuçların kısa ve yargılayıcı olmayan geri bildirimi
- ☐ Risk düzeyinin açıklanması (“orta risk / yüksek risk”)
- ☐ Motivasyonel görüşme mikro-adımları

o açık soru

o yansıtma

o güçlendirme

- ☐ Küçük, ulaşılabilir bir hedef belirleme
- ☐ Yazılı/sözlü yönlendirme ve randevu bağlantısı

3. Yönlendirme ve Önceliklendirme Kriterleri

Acil yönlendirme gerektiren durumlar:

- ☐ Aktif özkıyım düşüncesi veya planı
- ☐ Ağır yoksunluk/intoksikasyon
- ☐ Şiddet riski veya ağır psikotik belirti
- ☐ Hızla artan işlev kaybı

Planlı yönlendirme:

- ☐ Komorbid DEHB, OKB, duygudurum veya travma belirtileri
- ☐ Tedaviye uyumda belirgin güçlük
- ☐ Aile/sosyal destek yetersizliği

4. NANDA–NIC–NOC ile Bakım Planı Kontrolü

Bakım planı oluşturulurken:

- ☐ En az bir risk tanısı (örn. Kendine Zarar Verme Riski)
- ☐ En az bir işlevsellik tanısı (örn. Etkisiz Baş Etme)
- ☐ En az bir tedavi süreci tanısı (örn. Tedaviye Uyumda Bozulma Riski)
- ☐ Girişimler risk düzeyine göre sıralandı mı?
- ☐ Sonuç göstergeleri (NOC) ölçülebilir mi?

5. İzlem ve Yeniden Tarama

- ☐ İlk 2–4 hafta içinde yeniden tarama
- ☐ Madde kullanımı veya belirtilerde değişim var mı?
- ☐ Yeni stresör/yaşam olayı gelişti mi?
- ☐ Bakım hedefleri güncellendi mi?

Altın kural: Komorbidite sabit değil, dinamiktir.

6. Ekip ve Sistem Koordinasyonu

- ☐ Multidisipliner ekip iletişimi sağlandı mı?
- ☐ Hemşire bakım koordinatörü rolünde mi?
- ☐ Ortak bakım planı ekip tarafından görülebiliyor mu?
- ☐ Taburculuk/servis geçiş planı yazılı mı?

7. Travma Duyarlı Bakım – Hızlı Hatırlatıcı

- ☐ Güvenlik ve mahremiyet sağlandı
- ☐ Seçim sunuldu (mümkün olan her yerde)
- ☐ Yargılayıcı olmayan dil kullanıldı
- ☐ “Sorun sende” yerine “yaşadıkların seni nasıl etkiledi?” yaklaşımı benimsendi

8. Kalite ve Sürdürülebilirlik Göstergeleri

Birim düzeyinde izlenebilir:

- ☐ Tarama yapılma oranı
- ☐ Pozitif taramada yönlendirme tamamlama oranı
- ☐ İzlem randevusuna devam oranı
- ☐ Acil başvuru/yeniden yatış oranı

Bu kontrol listesi, birlikte oluşan ruhsal bozukluklarda hemşirelik bakımının standartlaştırılmasını, bakım sürekliliğinin güçlendirilmesini ve tanı-ötesi bir yaklaşımın klinik pratiğe aktarılmasını desteklemek amacıyla hazırlanmıştır.

4.6.2. Uygulamaya Yönelik Mini Kontrol Listeleri

(Bakım Ortamına Göre Uyarlanmış Hemşirelik Akışları)

A. Birinci Basamak İçin Mini Kontrol Listesi

(Erken Tanı – Kısa Müdahale – Yönlendirme Odaklı)

Amaç: Komorbiditeyi erken fark etmek, riski sınıflamak ve uygun hizmetlere hızlı yönlendirmek.

1. İlk Temas (≤10 dk)

- ☐ İntihar/kendine zarar riski kısa taraması
- ☐ Madde kullanımı taraması (ASSIST veya kısa tarama)

- ☐ Depresyon, kaygı ve uyku belirtileri için hızlı sorgulama
- ☐ İşlevsellikte son dönemde belirgin düşüş var mı?

2. Kısa Müdahale

- ☐ Tarama sonucunun kısa ve yargılayıcı olmayan geri bildirimi
- ☐ Risk düzeyinin açıklanması (düşük–orta–yüksek)
- ☐ Motivasyonel görüşme ile küçük bir hedef belirleme

3. Yönlendirme

- ☐ Ruh sağlığı uzmanına yönlendirme yapıldı
- ☐ Madde kullanımı için uygun hizmet bilgisi paylaşıldı
- ☐ Aile hekimi/psikososyal destek birimleri bilgilendirildi

4. İzlem

- ☐ 2–4 hafta içinde yeniden değerlendirme planlandı
- ☐ Yönlendirmeye katılım teyit edildi

Anahtar rol: Hemşire = *erken uyarı ve bakım navigatörü*

B. Yatan Servis İçin Mini Kontrol Listesi

(Güvenlik – Stabilizasyon – Taburculuk Sürekliliği Odaklı)

Amaç: Akut riski yönetmek, komorbiditeyi görünür kılmak ve taburculuk sonrası kopuşu önlemek.

1. Yatışın İlk 24 Saati

- ☐ İntihar/şiddet riski ayrıntılı değerlendirme
- ☐ Madde yoksunluğu/intoksikasyonu açısından izlem
- ☐ Psikotik belirtiler, ajitasyon, uyku durumu değerlendirmesi
- ☐ Travma öyküsü için duyarlı sorgulama

2. Klinik İzlem Süreci

- ☐ Komorbid tanılar bakım planına yansıtıldı
- ☐ İlaç uyumu ve yan etki izlemi yapılıyor
- ☐ Duygudurum ve ajitasyon günlük izleniyor
- ☐ Aile ile yapılandırılmış görüşme yapıldı

3. Taburculuk Planı

- ☐ Taburculuk sonrası randevular netleştirildi
- ☐ Madde kullanımı ve relaps riski ele alındı
- ☐ Güvenlik planı yazılı olarak paylaşıldı
- ☐ Birinci basamak/ayaktan hizmetlerle bağlantı kuruldu

Anahtar rol: Hemşire = *bakım sürekliliğinin taşıyıcısı*

C. Ergen Kliniği İçin Mini Kontrol Listesi

(Gelişimsel Duyarlılık – Aile Dengesi – Koruyucu Bakım Odaklı)

Amaç: Ergenin güvenliğini sağlamak, komorbiditeyi erken yakalamak ve koruyucu müdahaleleri güçlendirmek.

1. Değerlendirme

- ☐ Kendine zarar verme ve riskli davranışlar tarandı
- ☐ Madde kullanımı ve akran etkisi sorgulandı
- ☐ Okul işlevselliği ve devamsızlık durumu değerlendirildi
- ☐ Duygudurum, kaygı ve dürtüsellik belirtileri gözden geçirildi

2. Aile ile Çalışma

- ☐ Ergenin mahremiyeti korundu
- ☐ Aileye psiko-eğitim verildi
- ☐ Aile içi stres ve iletişim örüntüleri ele alındı

3. Müdahale ve İzlem

- ☐ Duygu düzenleme ve problem çözme becerileri desteklendi
- ☐ Okul rehberlik servisi ile iletişim kuruldu
- ☐ Kısa aralıklarla izlem planlandı

Anahtar rol: Hemşire = *koruyucu, güçlendirici ve ilişki kurucu*

KAYNAKÇA

1. Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468.
2. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617–627.
3. Drake, R. E., O’Neal, E. L., & Wallach, M. A. (2008). A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34(1), 123–138.
4. Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906–914.
5. Swendsen, J., & Merikangas, K. R. (2000). The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 20(2), 173–189.
6. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
7. World Health Organization. (2019). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th ed.)*. Geneva: WHO.
8. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Kaplan & Sadock’s synopsis of psychiatry* (11th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
9. Harvey, A. G., Watkins, E., Mansell, W., & Shafran, R. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders*. Oxford: Oxford University Press.
10. Nolen-Hoeksema, S., & Watkins, E. R. (2011). A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6), 589–609.
11. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2016). *Integrated treatment for co-occurring disorders: Evidence-based practices (EBP) kit*. Rockville, MD: SAMHSA.
12. Gnanavel, S., Sharma, P., Kaushal, P., & Hussain, S. (2019). Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World Journal of Clinical Cases*, 7(17), 2420–2426.
13. Drake, R. E., O’Neal, E. L., & Wallach, M. A. (2008). A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34(1), 123–138.
14. Rong, Y., Yang, C., Jin, Y., & Wang, Y. (2021). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder:

- A meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 60(12), 1507–1517.
15. Hours, C., Recasens, C., & Baleyte, J.-M. (2022). ASD and ADHD comorbidity: What are we talking about? *Frontiers in Psychiatry*, 13, 837424.
 16. Crisci, G., Caviola, S., Cardillo, R., & Mammarella, I. C. (2021). Executive functions in neurodevelopmental disorders: ADHD and specific learning disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 594234.
 17. Canals, J., et al. (2024). Prevalence of comorbidity of autism and ADHD and associated factors. *Autism Research*. Advance online publication.
 18. Rothenberger, A., Roessner, V., & Banaschewski, T. (2022). Co-occurrence of tic disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical implications. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 9687745.
 19. Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948.
 20. Njardvik, U., et al. (2025). Psychiatric comorbidity in children and adolescents with ADHD: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. Advance online publication.
 21. Song, P., et al. (2021). The prevalence of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 11, 04009.
 22. Faraone, S. V., et al. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818.
 23. Quinn, P. O., & Madhoo, M. (2014). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: Uncovering this hidden diagnosis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(3).
 24. Attoe, D. E., Climie, E. A., & Dawe, S. (2023). A systematic review of ADHD in adult women: Underdiagnosis and clinical presentation. *Journal of Attention Disorders*. Advance online publication.
 25. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
 26. Daviss, W. B. (2008). A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: Etiologies, phenomenology, and treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 565–571.

27. Elia, J., et al. (2008). Concurrent comorbidity patterns in children and adolescents with ADHD. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2, 15.
28. Özgen, H., et al. (2021). Treatment of adolescents with concurrent substance use disorder and ADHD: A clinical overview. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3908.
29. Molina, B. S. G., et al. (2018). Substance use through adolescence into early adulthood after childhood ADHD: Findings from longitudinal cohorts. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(12), 1290–1301.
30. Njardvik, U., et al. (2025). Psychiatric comorbidity in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. Advance online publication.
31. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
32. Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., ... Zurhellen, W. (2019). Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 144(4), e20192528.
33. National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management (NICE Guideline NG87)*. London: NICE. (Last reviewed May 7, 2025).
34. Chang, Z., D’Onofrio, B. M., Quinn, P. D., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2016). Medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for depression: A nationwide longitudinal cohort study. *Biological Psychiatry*, 80(12), 916–922.
35. Wang, S., et al. (2025). Rates of depression in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*. Advance online publication.
36. Faraone, S. V., et al. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818.
37. León-Barriera, R., et al. (2023). Treating ADHD and comorbid anxiety in children: A guide for clinical practice. *Clinical Pediatrics*.
38. Geller, D. A. (2021). Comparing pediatric and adult-onset cases of obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 668546.
39. Liu, X., Li, B., Li, Y., & Fan, Q. (2023). Early identification and intervention in pediatric obsessive-compulsive disorder: Current evidence and future directions. *Brain Sciences*, 13(3), 399.

40. Brezinka, V., Mailänder, V., & Schmitz, I. (2020). Obsessive-compulsive disorder in very young children. *BMC Psychiatry*, 20, 360.
41. Storch, E. A., Lack, C. W., Merlo, L. J., Geffken, G. R., Jacob, M. L., Murphy, T. K., & Goodman, W. K. (2008). Insight in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 160(2), 212–218.
42. Nazeer, A., Latif, A., & Mondal, A. (2020). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Translational Pediatrics*, 9(S1), S76–S90.
43. Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2023). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Annual Review of Clinical Psychology*, 19, 381–409.
44. Abramovitch, A., Dar, R., Mittelman, A., & Wilhelm, S. (2015). Comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(4), 255–266.
45. Storch, E. A., Bussing, R., Small, B. J., Geffken, G. R., McNamara, J. P., Rahman, O., ... Murphy, T. K. (2015). Frequency and correlates of suicidal ideation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Child Psychiatry & Human Development*, 46(1), 75–83.
46. National Institute for Health and Care Excellence. (2005). *Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: Treatment (Clinical guideline CG31)*. London: NICE. (Last reviewed July 11, 2024).
47. Geller, D. A., March, J., & AACAP Committee on Quality Issues. (2012). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(1), 98–113.
48. Jassi, A. D., et al. (2023). Examining clinical correlates, treatment outcomes and service use in youth with OCD and autism spectrum disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32, 1427–1440.
49. Kose, L. K., Fox, L., & Storch, E. A. (2017). Effectiveness of cognitive behavioral therapy for individuals with autism spectrum disorders and comorbid obsessive-compulsive disorder: A review. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 29(6), 843–856.
50. Lebowitz, E. R., Panza, K. E., & Bloch, M. H. (2012). Family accommodation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(2), 229–238.
51. Peris, T. S., Bergman, R. L., Langley, A., Chang, S., McCracken, J. T., & Piacentini, J. (2012). Family factors predict treatment outcome for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80(2), 255–263.

52. Johnco, C., & Storch, E. A. (2016). Managing family accommodation of OCD in the context of exposure and response prevention. *Journal of Clinical Psychology*, 72(9), 881–893.
53. Wu, M. S., McGuire, J. F., Martino, C., Phares, V., & Storch, E. A. (2016). A meta-analysis of family accommodation and OCD symptom severity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 70, 83–92.
54. Hermida-Barros, L., García-Soriano, G., & Rosa-Alcázar, Á. (2024). Family accommodation in obsessive-compulsive disorder: A meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 160, 105610.
55. Pringsheim, T., Holler-Managan, Y., Okun, M. S., Jankovic, J., Piacentini, J., Cavanna, A. E., ... Robinson, M. (2019). Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*, 92(19), 896–906.
56. Bloch, M. H., & Leckman, J. F. (2009). Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(6), 497–501.
57. Black, K. J. (2021). Course of tic disorders over the lifespan. *F1000Research*, 10, 887.
58. Groth, C., Debes, N. M., Rask, C. U., Lange, T., & Skov, L. (2017). Tourette syndrome in a longitudinal perspective. *Ugeskrift for Laeger*, 179(31), V11160763.
59. Hirschtritt, M. E., Lee, P. C., Pauls, D. L., Dion, Y., Grados, M. A., Illmann, C., ... Mathews, C. A. (2015). Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 325–333.
60. Eapen, V., Črnčec, R., & Črnčec, R. (2016). Comorbidities, social impact, and quality of life in Tourette syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 97.
61. Kumar, A., & Trescher, W. (2016). Tourette syndrome and comorbid neuropsychiatric conditions. *Current Developmental Disorders Reports*, 3, 217–224.
62. American Academy of Neurology. (2019). *Practice guideline recommendations: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders*.
63. Piacentini, J., Woods, D. W., Scahill, L., Wilhelm, S., Peterson, A. L., Chang, S., ... Walkup, J. T. (2010). Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*, 303(19), 1929–1937.
64. Wilhelm, S., Peterson, A. L., Piacentini, J., Woods, D. W., Deckersbach, T., Sukhodolsky, D. G., ... Scahill, L. (2012). Randomized trial of behavior

- therapy for adults with Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 795–803.
65. Kohler, K., et al. (2025). Description, implementation, and efficacy of the Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT): A review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Advance online publication.
 66. Himle, M. B., Freitag, M., Walther, M., Franklin, S. A., Ely, L. J., & Woods, D. W. (2012). A randomized pilot trial comparing videoconference versus face-to-face delivery of behavior therapy for Tourette syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 50(9), 565–570.
 67. Prato, A., Gulisano, M., Palermo, F., et al. (2022). A randomized controlled trial comparing online remote and face-to-face behavior therapy for youths with Tourette syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 862422.
 68. Capriotti, M. R., et al. (2025). Evaluating the feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of videoconference-delivered CBIT (teleCBIT). [Journal details as indexed in PubMed]. Advance online publication.
 69. World Health Organization. (2024). *Adolescent and young adult health*. WHO Fact Sheet.
 70. World Health Organization. (2025). *Mental health of adolescents*. WHO Fact Sheet.
 71. Chen, H., et al. (2025). Global burden of substance use disorders in adolescents and young adults aged 10–24 years: A systematic analysis. *Scientific Reports*.
 72. United Nations Office on Drugs and Crime. (2025). *World Drug Report 2025: Key findings (Booklet 1)*. United Nations Office on Drugs and Crime. (2024). *World Drug Report 2024: Key findings and conclusions*.
 73. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024). *Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT)*.
 74. Alinsky, R. H., & Levy, S. J. (2020). Substance use screening, brief intervention, and referral to treatment for pediatricians. *Pediatrics* (training/implementation review).
 75. Liu, M., et al. (2022). Mental health and substance use among homeless high school students. *JAMA*.
 76. Greene, J. M., Ennett, S. T., & Ringwalt, C. L. (1997). Substance use among runaway and homeless youth in the United States. *American Journal of Public Health*, 87(2), 229–235.
 77. World Health Organization, & United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *International standards for the treatment of drug use disorders*.

78. Hinckley, J. D., & Riggs, P. D. (2019). Integrated treatment of adolescents with co-occurring depression and substance use disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 28(3), 461–472.
79. National Institute on Drug Abuse. (2016). *Principles of Adolescent Substance Use Disorder Treatment: A Research-Based Guide*. NIH Publication.
80. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2019). *Integrated Treatment for Co-Occurring Disorders: Evidence-Based Practices (EBP) KIT*.
81. Fernandes, G. S., et al. (2021). Adverse childhood experiences and substance misuse in adolescence and young adulthood: Review evidence. *[Europe PMC/PMC article]*.
82. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2014). *TIP 57: Trauma-Informed Care in Behavioral Health Services*.
83. Zhu, J., et al. (2023). Associations between adverse childhood experiences and substance use: A meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 145, 107780.
84. Broekhof, R., et al. (2023). Adverse childhood experiences and their association with substance use disorders: A prospective population study. *[PMC article]*.
85. Aydoğdu, H., & Olcay am, M. (2013). Madde kullanım bozukluğu olan ve olmayan ergenlerin bağlanma stilleri, anne baba tutumları ve sosyal destek algıları yönünden karşılaştırılması. *[Türkiye örnekleme—PDF]*.
86. Cömerta, I. T. (2014). Madde kullanan ergenlerin bağlanma stilleri. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*.
87. [Yazar(lar)]. (2024). Ergenlerde akran ilişkileri ve bağlanma stilleri ile alkol-sigara kullanımı arasındaki ilişki. *[DergiPark makalesi]*.
88. World Health Organization, & United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *International standards for the treatment of drug use disorders: Special considerations for youth/adolescents*.
89. Welsh, J. W., et al. (2025). Revised principles and practice considerations for adolescent substance use disorder treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
90. National Center for Behavioral Health / SAMHSA. (2020). *Screening and Treatment of Substance Use Disorders among Adolescents (SBIRT Advisory)*.
91. Schwenker, R., et al. (2023). Motivational interviewing for substance use reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

92. Hove, E., Jacobsen, F. F., & Moe, A. (2023). Integrated nursing care for people with combined mental and substance use disorders: A qualitative study. *International Journal of Mental Health Nursing*.
93. Hinckley, J. D., & Riggs, P. D. (2019). Integrated treatment of adolescents with co-occurring depression and substance use disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 28(3), 461–472.
94. Royal College of Psychiatrists. (2024). *Co-occurring substance use and mental health disorders (CR243)*. London: RCPsych.
95. Vogel, M., et al. (2024). A systematic review and meta-analysis of transdiagnostic approaches in mental health interventions. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*.
96. Wade, T. D., et al. (2025). Identifying transdiagnostic psychological processes that can inform early intervention: A viewpoint. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. McGinty, E. E., et al. (2020). Integrating mental health and addiction treatment into healthcare: Evidence-based models and key elements. *Health Affairs*.
97. Tokatlıoğlu, T. Ş. (2024). Psychiatric nursing care process with NANDA, NIC, and NOC classifications: Case example. [*DergiPark/Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*].
98. Eray, K. (2023). An evaluation of the use of the NANDA–NIC–NOC system in psychiatric nursing and barriers to use. [*JournalAgent PDF*].
99. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024). *Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT)*.
100. National Institute of Mental Health. (n.d.). *Ask Suicide-Screening Questions (ASQ) Toolkit*. Retrieved from NIMH website.
101. Aguinaldo, L. D., Sullivant, S., Lanzillo, E. C., Ross, A. M., He, J. P., Bradley-Ewing, A., ... Horowitz, L. M. (2020). Validation of the Ask Suicide-Screening Questions (ASQ) with youth in outpatient clinical settings. *General Hospital Psychiatry*, 63, 92–98.
102. Horowitz, L. M., et al. (2020). Validation of ASQ for adult medical inpatients. *European Psychiatry*, 63(1), e20.
103. National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Self-harm: Assessment, management and preventing recurrence (NICE Guideline NG225)*. London: NICE.
104. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2014). *SAMHSA's concept of trauma and guidance for a trauma-informed approach* (HHS Publication No. SMA14-4884). Rockville, MD: Author. Humeniuk, R., Ali, R., Babor, T. F., Farrell, M., Formigoni, M. L., Jittiwutikarn, J., ... Simon, S. (2010). *The Alcohol, Smoking and Substance*

- Involvement Screening Test (ASSIST): Manual for use in primary care.* Geneva: World Health Organization.
105. McGinty, E. E., Priest, K. C., & Ailes, E. C. (2020). Integrating mental health and addiction treatment into general medical care: Evidence and policy implications. *Health Affairs*.
 106. World Health Organization. (2018). *Mental health in primary care: Illusion or inclusion?* Geneva: WHO.
 107. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2019). *Integrated Treatment for Co-Occurring Disorders: Building Your Program (EBP KIT)*. Rockville, MD: SAMHSA.
 108. Miller, C. J., Grogan-Kaylor, A., Perron, B. E., Woltmann, E., & Kilbourne, A. M. (2013). Collaborative chronic care models for mental health conditions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 28(7), 919–932.
 109. Center for Accelerating Care Transformation. (2021). *The Chronic Care Model* [PDF]. ACT Center (MacColl Center legacy).
 110. Bauer, M. S., Weaver, K., Kim, B., Miller, C., Lew, R., Stolzmann, K., ... Kilbourne, A. M. (2019). The collaborative chronic care model for mental health conditions: A randomized clinical implementation trial. *JAMA Network Open*, 2(3), e190230.
 111. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2024). *Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT)*. Rockville, MD: SAMHSA.
 112. Jones, A., et al. (2024). Electronic screening, brief intervention and referral to treatment (e-SBIRT) for addictive disorders: A systematic review. *Addiction Science & Clinical Practice* [PDF].
 113. Hämel, K., et al. (2025). Effects of a structured SBIRT training program for hospital nursing staff: A quasi-experimental study. *BMC Nursing*, 24, Article 3079.
 114. Herdman, T. H., Kamitsuru, S., & Lopes, C. T. (Eds.). (2024). *NANDA International nursing diagnoses: Definitions and classification, 2024–2026* (13th ed.). New York, NY: Thieme.
 115. Wagner, C. M., Butcher, H. K., Bulechek, G. M., Dochterman, J. M., & Wagner, M. F. C. M. (Eds.). (2024). *Nursing interventions classification (NIC)* (8th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
 116. Moorhead, S., Swanson, E., & Johnson, M. (Eds.). (2024). *Nursing outcomes classification (NOC): Measurement of health outcomes* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

- 117.Vogel, M., et al. (2024). A systematic review and meta-analysis of transdiagnostic approaches in mental health interventions. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*.
- 118.Farchione, T. J., et al. (2024). State of the science: The Unified Protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *Behavior Research and Therapy*.
- 119.Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2014). *SAMHSA's concept of trauma and guidance for a trauma-informed approach* (HHS Publication No. SMA14-4884). Rockville, MD: Author.
- Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 359–364.
- 120.de Girolamo, G., Dagani, J., Purcell, R., Cocchi, A., & McGorry, P. D. (2012). Age of onset of mental disorders and use of mental health services: Needs, opportunities and obstacles. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 21(1), 47–57.
- 121.Mar, J., et al. (2023). Incidence of mental disorders in the general population aged [adolescence–young adulthood]: Evidence on early onset patterns. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
- 122.World Health Organization. (2025). Mental health of adolescents. *WHO Fact Sheet*.
- 123.National Institute for Health and Care Excellence. (2016). *Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services (NICE Guideline NG43)*. London: NICE.
- 124.Department of Health (UK). (2017). *Better care for people with co-occurring mental health and alcohol/drug use conditions*. London: UK Government.
- 125.Damschroder, L. J., Aron, D. C., Keith, R. E., Kirsh, S. R., Alexander, J. A., & Lowery, J. C. (2009). Fostering implementation of health services research findings into practice: A consolidated framework for advancing implementation science. *Implementation Science*, 4, 50.
- 126.Powell, B. J., Waltz, T. J., Chinman, M. J., Damschroder, L. J., Smith, J. L., Matthieu, M. M., ... Kirchner, J. E. (2015). A refined compilation of implementation strategies: Results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project. *Implementation Science*, 10, 21.
- 127.Agency for Healthcare Research and Quality. (2025). *Implementing recommended mental health and substance use screening and counseling interventions in primary care: Research report*. Rockville, MD: AHRQ.
- 128.World Health Organization. (2016). *Framework on integrated people-centred health services (IPCHS): Q&A*. Geneva: WHO.

129. World Health Organization. (n.d.). *Integrated people-centred care*. Geneva: WHO.
130. Newhouse, R., Agley, J., & colleagues. (2025). Effects of a structured SBIRT training program for hospital nursing leaders on utilization of SBIRT within medical-surgical units: Cohort study. *BMC Nursing*.
131. Berardi, C., et al. (2024). Barriers and facilitators to the implementation of digital technologies in mental health care: A systematic review. *BMC Health Services Research*.
132. Lim, C. T., et al. (2024). Integrated digital mental health care: A vision for enabling full potential of digital mental health care. *JMIR Mental Health*.
133. Cubillos, L., Bartels, S. M., Torrey, W. C., & colleagues. (2021). The effectiveness and cost-effectiveness of integrating mental health services in primary care in low- and middle-income countries: Systematic review. *BJPsych Open*.
134. Katon, W., Russo, J., Lin, E. H. B., Schmittdiel, J., Ciechanowski, P., Ludman, E., ... Von Korff, M. (2012). Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention (TEAMcare) for patients with depression and chronic medical illness. *JAMA Psychiatry*.
135. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2019). *Integrated treatment for co-occurring disorders: Building your program (EBP KIT)*. Rockville, MD: SAMHSA.
136. Duarte, A., Walker, S., Walker, J., & colleagues. (2015). Cost-effectiveness of integrated collaborative care for depression. *General Hospital Psychiatry*.
137. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2021). *Health for the people, by the people: Building people-centred health systems*. Paris: OECD Publishing.

BÖLÜM 15

Engelli Bireylerde Menstruasyon Sürecinde Bakım Gereksinimleri, Karşılaşılan Güçlükler ve Ailenin Rolü

Arzu Karakaya¹ & Meryem Koçaş²

¹Öğr. Gör. Dr., Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0001 6258-9656

² Öğr. Gör. Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Süleyman Demirel Üniversitesi, YÖK 100/2000 Halk Sağlığı Doktora Programı, ORCID:0000-0002-7891-6866

GİRİŞ

Menstruasyon, ergenlik döneminin doğal bir parçası olmakla birlikte, engelli bireyler için biyolojik bir süreçten çok daha fazlasını ifade etmektedir. Özellikle zihinsel, çoklu ya da öz bakım becerileri sınırlı olan bireylerde menstruasyon; bedensel değişimlerin yanı sıra bakım gereksinimlerinin artması, günlük yaşamın yeniden yapılandırılması ve sosyal katılımın etkilenmesiyle birlikte ele alınması gereken karmaşık bir süreç hâline gelmektedir. Bu nedenle engelli bireylerde menstruasyon, çoğu zaman bireysel bir deneyim olmaktan çıkarak daha geniş bir bakım ve destek bağlamı içinde yaşanmaktadır.

Literatürde, engelli bireylerin menstruasyon sürecini yönetebilme düzeyinin; bireysel işlevsellik, çevresel koşullar ve sunulan bakım olanaklarıyla yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Powell vd., 2019; Quint & O'Brien, 2016). Menarşın başlamasıyla birlikte ortaya çıkan fizyolojik ve davranışsal değişimler, engelli bireylerin günlük yaşam rutinlerinde ve öz bakım becerilerinde belirgin uyum gereksinimlerine yol açabilmektedir (Chou & Lu, 2012).

Engelli bireylerin ruh sağlığının yönetimi ise; engellilik ayrımcılığı, sosyal dışlanma ve süreklilik gösteren bakım gereksinimleri gibi etkenler nedeniyle daha karmaşık bir görünüm sergilemektedir. Bu durum, menstruasyon gibi bedensel ve duygusal değişimlerin yoğunlaştığı dönemlerde daha belirgin hâle gelmektedir (Wilbur vd., 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, engelli bireylerin menstruasyon sürecinde yaşadıkları güçlüklerin yalnızca biyolojik ya da bireysel sınırlılıklarla açıklanamayacağını; bakım gereksinimleri, çevresel düzenlemeler ve destek sistemleriyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, menstruasyon döneminde ortaya çıkan bakım gereksinimlerinin ve yaşanan güçlüklerin ele alınması, engelli bireylerin yaşam kalitesinin artırılması açısından önemli bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Engelli Bireylerin Menstruasyon Döneminde Bakım Gereksinimleri

Engelli bireylerin menstruasyon dönemine ilişkin bakım gereksinimleri, engel türüne ve bireysel işlevsellik düzeyine bağlı olarak artmakta, aynı zamanda fiziksel, psikososyal ve çevresel boyutları içeren çok yönlü bir yapı göstermektedir. Bu gereksinimlerin karşılanmaması durumunda hijyen, güvenlik, mahremiyet, sosyal katılım ve ruh sağlığı gibi temel yaşam alanlarında belirgin olumsuzluklar ortaya çıkmaktadır (Thapa & Sıvakamı, 2017; Wilbur vd., 2021).

Menarş süreci özel gereksinimli genç kadınlar için çoğu zaman bağımsız olarak yönetilememektedir. Çalışmalarda, menarş deneyimi yaşayan genç kadınların menstruasyon başlangıcını genellikle annelerinin ya da çevredeki diğer bireylerin uyarılarıyla fark ettikleri bildirilmektedir. Menarş deneyimi olmayan özel gereksinimli bireylerin anneleri ise kızlarının bu süreci bağımsız takip edemeyeceklerini öngörmektedir(Sezik vd., 2025).

Menstruasyon yönetiminde temel hijyenin sağlanabilmesi için uygun ve erişilebilir su, tuvalet ve banyo olanaklarının bulunması kritik öneme sahiptir. Rampa, tutunma barları, yeterli aydınlatma ve kaymaz zemin gibi çevresel düzenlemeler özellikle mobilite ve öz bakım gereksinimi olan bireyler açısından zorunlu destekleyici unsurlardır (Wilbur vd., 2021). Ayrıca ped/bez yerleştirme ve değiştirme, kirli malzemelerin yıkanması veya atık yönetimi gibi günlük bakım işlemleri bakım veren desteği gerektirebilmektedir (Khotimah Elfiyani vd., 2024).

Bu bakım gereksinimlerinin süreklilik göstermesi, menstruasyon sürecini engelli bireyler açısından bireysel olmaktan çıkarak bakım temelli bir deneyime dönüştürmektedir. Bu deneyim sürecince çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır.

Engelli Bireylerin Menstruasyon Döneminde Karşılaşılan Güçlükler

Menstruasyon sürecine bağlı bakım gereksinimleri, ailelerin günlük yaşam düzenini ve engelli bireyin toplumsal katılımını doğrudan etkilemektedir (Üçler Çınar vd., 2023; Karthikayini & Arun, 2021). Fiziksel ve gelişimsel engelli kız çocukları ile aileleri için ergenlik ve menstruasyon dönemi; kırılganlık, istismar riski, istenmeyen gebelikler, anormal uterin kanama, dismenore, duygu durum dalgalanmaları ve nöbet düzeninde değişiklikler gibi çok yönlü tıbbi ve psikososyal güçlükleri beraberinde getirmektedir (Dural vd., 2020).

Engelli bireylerde menstruasyon sürecinin en temel ve aynı zamanda en zorlayıcı boyutlarından biri hijyen yönetimidir. Yapılan çalışmalarda, zihinsel ve öz bakım becerileri sınırlı olan ergenlerin büyük bir bölümünün adet bakımını bağımsız olarak sürdüremediği vurgulanmıştır (Üçler Çınar vd., 2023). Ayrıca düşük ve orta gelirli ülkelerde adet ürünlerine erişimin sınırlı olması, bireylerin ağaç kabuğu, kağıt, çamur veya bez gibi sağlıklı materyalleri kullanmak zorunda kalmasına yol açmakta; bu durum hijyen ve güvenlik açısından ciddi riskler doğurmaktadır (Winkler & Roaf, 2015).

Çevresel erişilebilirlik eksiklikleri de önemli bir sorun alanıdır. Tuvalet ve hijyen alanlarının yetersiz ya da erişilemez olması, özellikle hareket kısıtlılığı veya görme engeli olan bireylerin ped ya da bez değiştirme sırasında sürünmek veya hijyenik olmayan yüzeylere oturmak zorunda kalmasına neden olabilmektedir (House vd., 2013). Bir başka güçlük, hareket kısıtlılığı olan bireylerin, adet ürünlerinin yerleştirilmesi ve gün boyu kullanımı sırasında rahatsızlık yaşadıkları, ürün konumunun tekerlekli sandalye kullanımını zorlaştırdığı ve sızıntı riskinin artmasına bağlı kaygıların yaygın olduğu bildirilmektedir (Wilbur vd., 2021). Özellikle pedlerin başka bir kişi tarafından değiştirilmesi, engelli bireylerde utanç ve değersizlik duygularını artırabilmekte; bu durum hijyen uygulamalarının aksamasına ve sağlık risklerinin artmasına yol açabilmektedir.

İletişim güçlükleri bulunan bireylerde, menstruasyonun başladığını ya da semptomların değiştiğini ifade etme kapasitesi sınırlı olduğundan anneler süreci kızlarının davranışsal değişikliklerini gözlemleyerek takip etmek zorunda kalmaktadır (Chou & Lu, 2012). Bunun yanı sıra bakım verenler; adet ürününü kullanmaktan kaçınma, ürüne uygunsuz davranma, adet hakkında sosyal açıdan uygun olmayan biçimlerde konuşma veya kullanılmış ürünü başkalarının yanında değiştirme gibi kültürel normlara uymayan davranışlarla da karşılaşabilmektedir (Thapa & Sivakami, 2017).

Menstruasyon süreci, engelli bireylerin yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda psikososyal iyilik hâli ve yaşam kalitesi üzerinde de belirleyici bir etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda, zihinsel engelli ergenlerin adet döneminde duygusal dalgalanmalar, içe kapanma ve davranış değişiklikleri yaşadığı; bu durumun yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Üçler Çınar vd., 2023). Türkiye’de yürütülen nitel bir çalışmada, bakım veren annelerin adet döneminde artan huzursuzluk ve davranış değişikliklerini fark ettikleri; ancak bu belirtilerin ağrıya mı yoksa psikolojik zorlanmaya mı bağlı olduğunu ayırt etmekte güçlük yaşadıkları saptanmıştır. Annelerin menstruasyon dönemini “zorunlu bir kısıtlama dönemi” olarak tanımladığı; hijyenin kontrol edilememesi ve çevresel damgalanma korkusu nedeniyle ergenlerin evde tutulduğu ortaya konmuştur (Yılmaz & Kaytez, 2025). Benzer biçimde, farklı kültürel bağlamlarda yapılan araştırmalar, menarş sonrası bazı engelli kız çocuklarının eğitimden tamamen uzaklaştırıldığını ve bu durumun eğitim hakkı ile sosyal gelişim üzerinde kalıcı etkiler yarattığını göstermektedir (Wilbur vd., 2021).

Tüm bunların yanı sıra, engelli bireylerin menstruasyon sürecinde mahremiyetle ilgili önemli sorunlar da yaşanabilmektedir. Bazı bireyler, içinde bulundukları durumu fark etmeden rahatsızlık hissedebilir ve pedini uygun olmayan ortamlarda değiştirmek isteyebilir. Yapılan nitel bir çalışmada, bir annenin kızına ilişkin ifadeleri bu durumu açık biçimde ortaya koymaktadır. Anne, deneyimini şu şekilde aktarmıştır: “*Pedini değiştirirken kapıyı açık bırakıyor ve ağabeyinin evde olduğunu fark etmiyor. Bu yüzden ona her zaman ‘Kapıyı içeriden kilitle’ diyorum. Bazen anlıyor, ancak bazen de başkalarının önünde pedini değiştirmeye başlıyor*” (Thapa & Sivakami, 2017). Bu tür güçlükler, yalnızca engelli bireyin değil, aynı zamanda bakım veren aile üyelerinin de sorumluluklarını ve bakım yükünü artırmakta, ailelerin sürekli denetim ve yönlendirme ihtiyacı duymasına yol açmaktadır.

Engelli Bireylerde Menstruasyon Sürecinde Ailenin Rolü

Menstruasyon, engelli bireyler için çoğu zaman biyolojik bir süreçten çok daha kapsamlı bir deneyimi ifade etmektedir. Özellikle zihinsel, çoklu ya da öz bakım becerileri sınırlı olan bireylerde bu süreç, büyük ölçüde aile merkezli bir bakım süreci olarak yaşanmaktadır. Bu bağlamda menstruasyon, engelli bireyler

açısından bireysel bir deneyim olmaktan çıkarak, büyük ölçüde aile merkezli bir bakım süreci olarak yaşanmaktadır.

Literatürde, engelli bireylerin menstruasyon sürecini yönetebilme düzeyinin ailelerin bilgi birikimi, tutumları ve bakım uygulamalarıyla yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Aileler bu süreçte yalnızca destekleyici bir rol üstlenmemekte; çoğu zaman doğrudan bakım sağlayıcı, karar verici ve sağlık hizmetleriyle iletişimi yürüten temel aktörler olarak sürecin merkezinde yer almaktadır (Powell vd., 2019; Quint & O'Brien, 2016). Menarşın başlaması, engelli bireyin günlük yaşamında, bağımsızlık düzeyinde ve sosyal katılımında belirgin değişimlere yol açarken; aileler açısından artan bakım yükü, belirsizlik ve yoğun kaygı anlamına gelmektedir. Bu durum, özellikle annelerin bakım sorumluluğunu üstlendiği ailelerde daha görünür hâle gelmektedir (Chou & Lu, 2012; Yılmaz & Kaytez, 2025). Özellikle karşılaşılan güçlükler arasında yer alan hijyen yönetiminde de ailenin rolü büyüktür.

Türkiye’de yürütülen bir çalışmada, bakım veren annelerin çoğunluğunun kızlarının menstruasyon sürecinde sürekli ve yakın bakım sağlamak zorunda kaldıkları ortaya konmuştur (Üçler Çınar vd., 2023). Başka güncel bir nitel araştırmada, zihinsel engelli ergenlerin adet hijyeni yönetiminin bakım verenler tarafından kaçınılmaz ve zorlayıcı bir süreç olarak deneyimlendiği; bu dönemin sürekli tetikte olmayı, yoğun gözetimi ve duygusal dayanıklılığı gerektirdiği saptanmıştır (Yılmaz & Kaytez, 2025). Benzer şekilde, Hindistan’da yürütülen karma yöntemli bir çalışmada, zihinsel engelli ergenlerin büyük bir bölümünün menstruasyon sürecini kendi başına yönetemediği ve bakım verenlerin fiziksel olarak sürece doğrudan dâhil olmak zorunda kaldığı rapor edilmiştir (Karthikayini & Arun, 2021).

Yapılan çalışmalarda, hijyenin yönetilememesi, adet sancıları ve davranışsal değişiklikler nedeniyle ailelerin çoğu zaman koruyucu önlemler aldığı; bu önlemlerin ise okul devamsızlığı ve sosyal izolasyonla sonuçlandığı bildirilmektedir (Üçler Çınar vd., 2023; Karthikayini & Arun, 2021). Menstruasyona yönelik aile tutumları, kültürel değerler ve annelik rolüyle yakından ilişkilidir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda, annelerin adet bakımını annelik rolünün doğal bir uzantısı olarak gördükleri ve bu süreci çoğunlukla aile içinde, dış destek almaksızın yürüttükleri bildirilmektedir (Üçler Çınar vd., 2023; Yılmaz & Kaytez, 2025). Tayvan’da gerçekleştirilen nitel bir çalışmada da annelerin kızlarının adet döngüsünü yönetebilmek için bireysel stratejiler geliştirdiği ve bu süreci çoğu zaman gizli tuttuğu ortaya konmuştur (Chou & Lu, 2012).

Buna karşın, ağır bakım yükü ve yetersiz destek koşullarında bazı ailelerin geri dönüşü olmayan tıbbi müdahalelere yöneldiği de bildirilmektedir. Hindistan’da yürütülen bir çalışmada, özellikle yüksek bakım gereksinimi olan ergenlerde ailelerin adet yönetimini sürdürülemez buldukları durumlarda cerrahi

seçenekleri değerlendirdikleri rapor edilmiştir (Karthikayini & Arun, 2021). Bu noktada, ailelerin çoğunlukla “özüm arayışı” içinde oldukları; ancak profesyonel rehberlik eksikliği nedeniyle süreci yalnız başlarına yönetmek zorunda kaldıkları görölmektedir (Yılmaz & Kaytez, 2025). Powell ve arkadaşları (2019), bu koruyucu yaklaşımların bazı durumlarda engelli bireyin özerkliğini sınırlayabildiğini ve bakım yükünün görünmezleşmesine yol açabildiğini vurgulamaktadır (Powell vd., 2019).

Literatürde yer alan çalışmalar, ailelerin büyük bir bölümünün menstruasyon sürecine yeterince hazırlıklı olmadığını ortak biçimde ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalarda, bakım veren annelerin çoğunun menarş öncesinde herhangi bir eğitim ya da danışmanlık hizmeti almadığı ve bu süreci deneme yanılma yoluyla yönetmek zorunda kaldığı bildirilmektedir (Üçler Çınar vd., 2023; Yılmaz & Kaytez, 2025). Benzer biçimde, Wilbur ve arkadaşları (2021), bilgi ve destek ağlarının yokluğunun bakım verenlerin yükünü artırdığını ve yalnızlık duygusunu pekiştirdiğini vurgulamaktadır (Wilbur vd., 2021).

Bu noktada, hemşireler başta olmak üzere sağlık profesyonelleri; ailelere yönelik eğitim, danışmanlık ve izlem hizmetleriyle menstruasyon sürecinin güvenli, onurlu ve mümkün olan en bağımsız biçimde yönetilmesinde kilit bir role sahiptir. Aile odaklı ve engelliliğe duyarlı yaklaşımlar, engelli bireyin yaşam kalitesini artırırken bakım verenlerin duygusal ve fiziksel yükünü azaltma potansiyeline sahiptir (Powell vd., 2019; Quint & O’Brien, 2016; Yılmaz & Kaytez, 2025).

SONUÇ

Menstruasyon, kadınlar için fizyolojik bir süreç olmakla birlikte, engelli bireyler açısından çok boyutlu ve özel bakım gereksinimleri içeren bir deneyimdir. Engelli bireyler; adet kanamasını fark etme, hijyen uygulamalarını sürdürebilme, uygun hijyenik ürünleri doğru ve düzenli biçimde kullanma gibi alanlarda sıklıkla desteğe ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, menstruasyon yönetimini yalnızca bireysel bir bakım sorunu olmaktan çıkararak fiziksel, psikososyal ve çevresel boyutları olan bütüncül bir sağlık meselesi hâline getirmektedir.

Menstruasyon sürecinde yaşanan hijyen yönetimi güçlükleri, mahremiyetin korunamaması, iletişim sorunları ve toplumsal damgalanma, engelli bireylerin ruh sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu güçlükler, bireysel düzeyin ötesinde ele alındığında; okul devamsızlığı, sosyal izolasyon ve sağlık hizmetlerine erişimde aksaklıklar gibi sonuçlara yol açarak önlenebilir halk sağlığı sorunlarına dönüşebilmektedir. Dolayısıyla engelli bireylerde menstruasyon yönetimi, ruh sağlığı ile doğrudan ilişkili, koruyucu ve geliştirici halk sağlığı hizmetlerinin kapsamına dâhil edilmesi gereken önemli bir alan olarak değerlendirilmelidir.

Bu süreçte aileler, menstruasyonun güvenli, hijyenik ve onurlu biçimde yönetilmesinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Aileler yalnızca fiziksel bakım ve hijyen uygulamalarını sağlamakla kalmamakta; aynı zamanda mahremiyetin korunması, davranışsal düzenlemelerin yapılması ve engelli bireyin psikososyal olarak desteklenmesi gibi çok yönlü sorumluluklar taşımaktadır. Ancak bu yoğun bakım sorumluluğu, özellikle bakım yükünün anneler üzerinde yoğunlaştığı ailelerde duygusal zorlanma, stres ve tükenmişlik riskini artırarak aile sağlığını da etkileyebilmektedir.

Bu bağlamda, hemşireler başta olmak üzere sağlık profesyonellerinin engelliliğe duyarlı, aile merkezli ve toplum temelli yaklaşımları kritik öneme sahiptir. Ailelere yönelik yapılandırılmış eğitim, danışmanlık ve izlem hizmetleri; menstruasyon sürecinin daha bağımsız, güvenli ve sağlıklı biçimde yönetilmesini desteklerken, bakım verenlerin ruhsal yükünü azaltma potansiyeline de sahiptir. Ayrıca okul sağlığı hizmetleri, birinci basamak sağlık kuruluşları ve toplum ruh sağlığı merkezleri aracılığıyla sunulacak bütüncül müdahaleler, menstruasyon yönetimini güçlendiren koruyucu halk sağlığı uygulamalarının yaygınlaştırılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, engelli bireylerde menstruasyon sürecinin etkili biçimde yönetilmesi; bireysel gereksinimlerin yanı sıra ailelerin güçlendirilmesini, çevresel ve sosyal destek sistemlerinin geliştirilmesini ve sağlık politikalarının bu süreci kapsayıcı bir halk sağlığı yaklaşımıyla ele almasını gerektirmektedir. Engelli bireyin özerkliğini, onurunu ve ruhsal iyilik hâlini önceleyen; aileyi destekleyen ve toplum temelli hizmetlerle bütünleştirilen yaklaşımlar, sürdürülebilir ve eşitlikçi bir menstruasyon yönetimi için temel bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Chou, Y.-C., & Lu, Z.-Y. J. (2012). Caring for a daughter with intellectual disabilities in managing menstruation: A mother's perspective. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 37(1), 1–10. <https://doi.org/10.3109/13668250.2011.651615>
- Dural, Ö., Taş, İ. S., & Akhan, S. E. (2020). Management of Menstrual and Gynecologic Concerns in Girls with Special Needs. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 12(1), 41–45. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0174>
- House, S., Mahon, T., & Cavill, S. (2013). Menstrual hygiene matters: a resource for improving menstrual hygiene around the world. *Reproductive Health Matters*, 21(41), 257–259.
- Karthikayini, S., & Arun, S. (2021). Challenges faced by primary caregivers of intellectually disabled adolescent girls during menstruation: A mixed-methods study in Puducherry. *Indian Journal of Community Medicine*, 46(3), 416–420. https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_433_20
- Khotimah Elfiyani, N., Kusumayati, A., Endah Wuryaningsih, C., & Nazaruddin Siregar, K. (2024). Menstrual Personal Hygiene Behavior Among Adolescents with Physical and Intellectual Disabilities. *Kesmas National Public Health Journal*, 19(2). <https://doi.org/10.21109/kesmas.v19i2.1351>
- Powell, R. M., Young, J., & Hammond, A. (2019). Menstrual management for adolescents with disabilities: The role of families and health professionals. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 32(3), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.11.007>
- Quint, E. H., & O'Brien, R. F. (2016). Menstrual management for adolescents with disabilities. *Pediatrics*, 138(1), e20160295. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0295>
- Sezik, A., Hayal, P. Y., Alp, Z. A., & Aksoy, F. (2025). Investigation of Parents' Views on the Use of Sanitary Pads by Women with Special Needs. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 1–25.
- Thapa, P., & Sıvakamı, M. (2017). Lost in transition: menstrual experiences of intellectually disabled school-going adolescents in Delhi, India. *Waterlines*, 317–338.
- Üçler Çınar, B., Yılmaz, S., & Kaytez, N. (2023). Zihinsel engelli ergenlerde menstruasyon sürecinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. [Dergi adı], [Cilt]([Sayı]), xx–xx.
- Wilbur, J., Kayastha, S., Mahon, T., Torondel, B., Hameed, S., Sigdel, A., Gyawali, A., & Kuper, H. (2021). Qualitative study exploring the barriers to menstrual hygiene management faced by adolescents and young people with a

- disability, and their carers in the Kavrepalanchok district, Nepal. *BMC Public Health*, 21(1), 476. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10439-y>
- Winkler I, Roaf V. Taking the bloody linen out of the closet: menstrual hygiene as a priority for achieving gender equality. *Cardozo Journal of Law and Gender* 2015.
- Yılmaz, S., & Kaytez, N. (2025). Experiences of caregivers of adolescents with intellectual disabilities regarding menstrual hygiene management: Barriers and needs. *Journal of Education and Special Needs*, 19(3), 1099–1109. <https://doi.org/10.1080/20473869.2024.2446349>

BÖLÜM 16

Koyunlarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Buket Tekin¹ & Mehmet Faruk Aydın²

¹Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
ORCID:0009-0008-2531-2648

² Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
ORCID:0000-0002-6099-492X

1. GİRİŞ

Dünya çapında küçükbaş ruminant yetiştiriciliği, birçok ülkede ekonomik açıdan gelir sağlamak için yapılan önemli hayvancılık türlerinden biridir. Küçükbaş hayvancılığın temelini oluşturan koyun, et, süt, yapağı ve deri üretimi gibi çeşitli amaçlar için yetiştirilmektedir. Özellikle kırsal alanlarda hayvansal protein ihtiyacını karşılamak ve ekonomik gelir sağlamak için çok önemlidirler. Koyunculuk hem geleneksel hem de endüstriyel üretim sistemlerinde yaygın olup, tarım ve hayvancılığın vazgeçilmez bir parçasıdır. Ülkemizde koyun yetiştiriciliği, et veren hayvanlar içerisinde önde gelmekte olup kalite ve lezzet bakımından sığır etine üstün sayılmaktadır (Yılmaz ve Emre, 1981). Son zamanlarda insanlarda ve deney hayvanlarında üzerinde sıkça çalışılan maternal tolerans konusuna çiftlik hayvanları açısından yaklaşılmaya çalışılmış ve bu tür çalışmalarda model hayvan olarak koyun önerilmektedir (Sur et al., 2013). Ayrıca koyunlar, biyomedikal araştırmalarda insan hastalıkları için model olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Stayt, 2022). İklim koşullarına ve üretim hedeflerine göre farklı ırklar dünya çapında tercih edilmekte olup, yetiştiricilik stratejileri bu ırkların verim özelliklerine göre geliştirilmektedir.

Koyun ırkları, genetik farklılıkları nedeniyle farklı fiziksel özelliklere, verim düzeylerine ve adaptasyon yeteneklerine sahiptirler. Hastalıklara dirençten büyüme hızına, besi performansından hematolojik parametrelere kadar ırklar arası bu farklılıklar çok çeşitlidir. Sonuç olarak, hayvan sağlığının izlenmesi ve korunması için yapılan biyokimyasal ve hematolojik araştırmalar, sadece bireyin sağlığını değerlendirmekle kalmaz, aynı zamanda türün genel sağlık durumunu ve fizyolojik özelliklerini de inceler (Jain, 1993; Piccione et al., 2010). Bir hayvanın bağışıklık sistemi, oksijen taşıma kapasitesi ve genel fizyolojik durumu, hematolojik parametreler tarafından önemli ölçüde anlaşılabilir. Hayvanın yaşı, cinsiyeti, genetik yapısı, mevsim değişiklikleri, kan alma, kan numunelerinin muhafazası, laboratuvar metodolojileri ve çevresel koşullar hematolojik parametrelerin değişkenlik göstermesine neden olabilir (Jones ve Allison, 2007).

Bu durumda, sağlıklı koyunların kan değerleri, özellikle farklı ırkların fizyolojik yapılarını karşılaştırmak için çok önemlidir. Günümüzde, hayvan sağlığını korumak ve verimliliği artırmak için birçok araştırma, ırk ve tür bazında normal referans aralıklarının belirlenmesine odaklanıyor. Çünkü aynı çevresel koşullar altında bile, farklı koyun ırklarının metabolik ve fizyolojik yanıtları değişebilmektedir (Tharwat et al., 2013).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lökositler (WBC)

Lökositlerin en önemli görevleri vücudu, dışarıdan gelen yabancı maddelere karşı korumaktır ve savunmaktır. Vucudun Beyaz kan Hücreleri (WBC) olarak bilinen lökositler Kan damarlarının duvarından ameboid hareketlerle geçer, bağ dokulara yerleşirler. Lökositler (Akyuvarlar) dokulara göç ederek çok yönlü işlevlerini yerine getirirler ve çoğu apoptozis ile ölürlər (Junquera ve Carnero, 2003). Lökositler, agranüler lökositler ve granüler lökositler olarak ikiye ayrılır (Eşrefoğlu, 2004). Kan dolaşımdaki lökositlerin sayısının normal değerlerin üzerine çıkmasına. Lökositoz denir ve genelde bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak artar. Lökopeni ise bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan lökositlerin sayısının normal değerlerden daha düşük olması şeklinde tanımlanabilir. Lökositlerdeki değişiklikler genellikle enfeksiyon belirtileri açısından değerlendirilir. Hem toplam lökosit sayısı hem de diferansiyel hücre sayımı yapılmalıdır, çünkü bireysel hücre tiplerindeki değişiklikler lökositoz veya lökopeni olmadan da meydana gelebilir (Stayt, 2022).

Koyunlarda doğumda, toplam beyaz kan hücresi sayısı yetişkinlerde gözlemlenenden biraz daha az veya ona benzerdir ve sayılar ilk 14 gün boyunca sabit kalır. Bu doğum sonrası dönemde, nötrofiller baskın lökosit türüdür ve kuzularda beyaz kan hücresi popülasyonunun yaklaşık %60'ını oluştururlar. Yaklaşık 3-4 aylıkken, lenfositler baskın lökosit haline gelir ve kuzularda 0,5, yavruarda ise 0,6 oranında nötrofil:lenfosit (N:L) oranına neden olur. Yetişkin koyunlarda N:L oranı yaklaşık 0,5 olarak belirtilmektedir (Byers SR, Kramer2010; Elitok, 2012).Koyunlarda WBC değerlerinin referans aralıkları $5.1-15.9 (\times 10^9/L)$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) 1 yaşındaki kıvrıcık koyun ve koçlarda WBC sayısı ortalama olarak 8.15 ± 0.62 ; $7.27 \pm 0.72 \times 10^9 /L$ tespit etmişlerdir. Yiğit ve ark. (2002), İvesi koçları ve koyunlarında WBC sayısını 12.33 ± 0.80 ; $11.28 \pm 0.40 \times 10^3 /mm^3$ olarak bulmuşlardır. Amatya ve ark. (2017) WBC değerlerini Nepal Nepal ırkı koçlarda $10.96 \pm 1.21 (10^9/l)$ ve koyunlarda $9.66 \pm 1.16 (10^9/l)$ tespit etmişlerdir. Karagül ırkı koyunlarında yapılan bir başka çalışmada (Belge ve ark.,1997) WBC $6.11 \pm 1.05 10^3/mm^3$, Çelebi ve Uzun (2000) ise WBC değerlerini 1.5–2 yaşındaki Tuj ve Morkaraman koç ve koyunlarında sırasıyla 7.03 ± 2.02 ; 7.93 ± 2.06 ve 6.31 ± 1.93 ; $6.29 \pm 1.91 \times 10^3 /mm^3$ olarak bulmuşlardır. Dönmez ve ark. 2016, Jaydara koyunlarında WBC değerini ortalama olarak $4.92 \pm 0.59 (10^3/mm^3)$ tespit etmişlerdir.

2.1.1. Granüler Lökositler

Granülositler iki veya daha fazla lobu olan çekirdek içerirler ve nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller olmak üzere üçe ayrılırlar. Granülositlerin sitoplazmalarında iki çeşit granül bulunmaktadır. Kullanılan boyanın nötral ya da asidik bileşenlerini bağlayan ve özel işlevleri olan granüllere özgül granülosit adı verilir. Bazik boyalar ile mor renkte boyanan granüller ise azurofilik granüllerdir ve bu granüller lizozoma karşılık gelmektedir (Junquera ve Carnero, 2003).

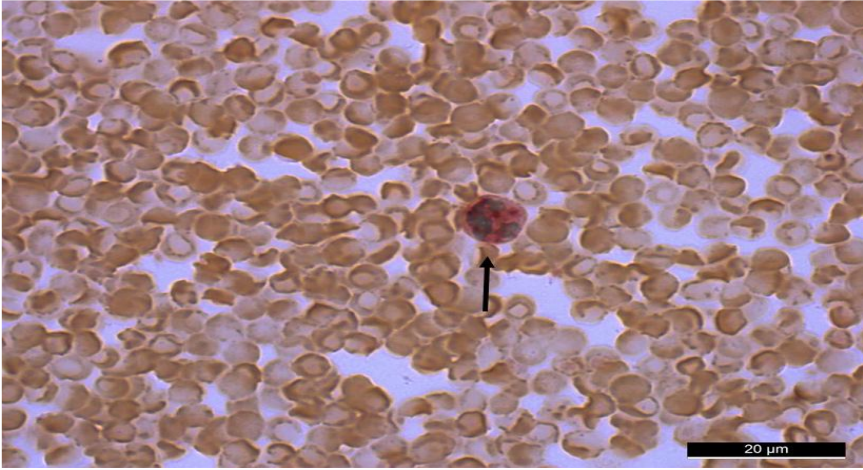
2.1.1.1. Nötrofil Granülositler

Bağışıklık sisteminde bulunan en önemli hücrelerden biridir. Bakterilere karşı fagositik etki göstererek ilk savunmayı gerçekleştirirler. Nötrofil granülositlerin sitoplazmasında iki çeşit granül bulunur. Bunlardan çok sayıda olanı özgül granüllerdir. Bu granüller küçük olmalarına rağmen, ışık mikroskobunun çözünürlüğü sınırlarına yakın boyutlarındadır. Nötrofillerde bulunan diğer granül türü ise 0.5 µm çapındaki lizozomların oluşturduğu azurofilik granüllerdir. Bu granülleri lizozomlar oluştururlar (Junquera ve Carnero, 2003). Nötrofillerin sitoplazmasındaki granüller asidik veya bazik boyalarla boyanabilmekte ve soluk görünümündedirler. Bu hücrelerin çekirdekleri çok sayıda loblardan oluşmaktadır. Bu lobların sayısı hücrenin yaşına bağlı olarak orantılı bir şekilde artış göstermektedir. Kanda dolaşan nötrofillerin çekirdeklerinde ise çekirdekçik genelde bulunmamaktadır. Nötrofillerin kan dolaşımındaki yaşama süresi 6-7 saat olup bağ dokusunda ise ortalama yaşam süreleri 1-4 gün kadardır. Dolayısıyla bu hücrelerin yaşam süreleri oldukça kısadır (Eşrefoğlu, 2004).

Dişilerde inaktif X kromozomu, çekirdeğin loblarından birine bağlı olarak davul tokmağı biçiminde görülür (Junquera ve Carnero, 2003). Bu yapıya Barr cisimciği veya seks kromatini denir. Bu yapı dişilerde yoğunlaşmış X kromozomudur. İnterfaz aşamasında yoğun bir kromatin kütlesi gibi gözüktür ve bireyin kromozomal cinsiyetini göstermek için kullanılabilir. Histokimyasal yöntemlerle boyanabilen ve mikroskopla incelenebilirler. Nötrofillerin spesifik granüllerde genelde alkalen fosfataz, kollajenaz, lizozim, laktoferrin, fagositin ve enzimatik olmayan antibakteriyel proteinler gibi spesifik yapılar bulunmaktadır. Bunun yanında nötrofillerin azurofil granüllerinde ise asit fosfataz, peroksidaz, elastaz, aril sulfataz gibi hidrolitik enzimler bulunmaktadır.

Koyunlarda, olgun segmentli nötrofiller yaklaşık 10-15 µm çapında olup büyük ve çok loblu bir çekirdek içerir (Şekil 1). Segmentli nötrofiller diğer geviş getiren ve geviş getirmeyen türlere benzer ancak üçüncü bir granül popülasyonu, tersiyer granüller mevcuttur. Sığırların üçüncül granüllerinin çok sayıda ve belirgin olmasının aksine, koyun nötrofillerindeki üçüncül granüller sitoplazmanın yalnızca küçük bir kısmını kaplar; bu da Wright veya Giemsa bazlı

boyalarla boyandığında sitoplazmaya soluk eozinofilik ve ince taneli bir doku kazandırır (Byers ve Kramer 2010). Sitoplazmadaki granüllerin çoğunluğu yuvarlak, çubuk şeklinde veya halter şeklinde görünürken, daha az sayıda granül büyük ve ovalden çubuk şekline kadar değişir (Anosa 1993). Koyun nötrofillerindeki granül enzimleri diğer türlere benzer; ancak sığır nötrofillerinde olduğu gibi lizozim içermezler (Styrt 1989). Kıvırcık ırkı koyunların perifer kan nötrofillerinde Alfa naftil asetat enzimi (ANAE) aktivitesi belirlendi (Aydın ve Kısadere, 2022). Koyunlarda Normal Nötrofil Oranları ve Sayıları: Mutlak nötrofil sayısı: 2.000 – 7.000 hücre/ μ L (Toplam WBC'nin yaklaşık %20–50'si). Nötrofil/Lenfosit oranı (N/L): Genelde <1. Koyunlarda lenfositler baskındır (Radostits ve ark., 2007).



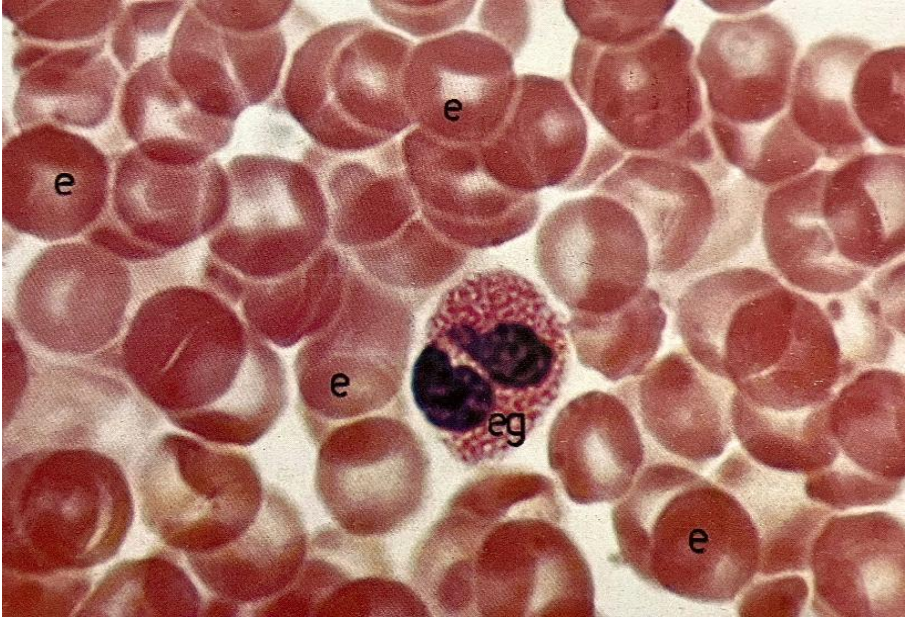
Şekil 1. Kıvırcık koyuna ait perifer kan frotisinde ANAE demonstrasyonu. Ok: Nükleusu loblu Nötrofil (Aydın ve Kısadere, 2022).

Koyunlarda Nötrofil değerlerinin referans aralıkları $0.8\text{--}6.3 (\times 10^9/\text{L})$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvırcık koyun ve koçlarda nötrofil sayısını ortalama olarak $\% 27.58 \pm 1.32$; 30.94 ± 2.11 tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) WBC değerlerini Nepal Nepal ırkı koçlarda $\%45.76 \pm 4.67$ ve koyunlarda 55.19 ± 4.45 tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) ise nötrofil değerlerini Tuj koyunlarında $\%30.00 \pm 10.06$ ve koçlarında $\%42.00 \pm 9.09$ olarak bulmuşlardır, ayrıca bu araştırmacılar nötrofil değerlerini Morkaraman koyunlarında $\%35.00 \pm 10.05$ ve koçlarında $\%49.00 \pm 7.81$ olarak bulmuşlardır.

2.1.1.2. Eozinofil Granülositler

Eozinofillerin sayısı nötrofillere oranla çok daha azdır ve normal kandaki lökositlerin sadece %2-4'ünü oluştururlar. Kan froti yaymalarında mikroskopta görülen bu hücreler, nötrofillerle hemen hemen aynı boyutlarda gözüktürler. Eozinofil granülositler tipik iki loblu bir çekirdeğe sahiptirler . Başlıca ayırt edici özellikleri, eozin ile boyanan çok sayıda büyük ve uzun refraktif granüller içermeleridir (Şekil 2) (Junquera ve Carnero, 2003). Alerjik reaksiyonlarda, deri ve paraziter enfeksiyonlarda bu hücrelerin sayıları artar ve vücudun savunmasında görev alırlar. Sitoplazmalarında fazla sayıda asidofilik granülleri bulundurlar. Spesifik granülleri lizozom yapısındadır. Granüllerinde peroksidaz, histaminaz gibi hidrolitik enzimleri vardır. Eozinofilik granüller, granülün uzun eksenine paralel yerleşmiş bir kristalimsi özdek (internum) içerir. Çok sayıda arginin kalıntısı içeren bir protein olan majör bazik protein içerir. Bu protein, total granül proteinin %50'sini oluşturur ve granülün eozinofilik boyanmasından sorumludur. Majör bazik proteinin Schistosomlar gibi parazitik solucanların öldürülmesinde işlev gördüğü düşünülmektedir (Junquera ve Carnero, 2003). Fagositoz yapma yetenekleri sayesinde antijen-antikor kompleksini ortadan kaldırırlar ve diğer lökositler ile beraber inflamatuvar ve immun cevaplarda önemli rol oynarlar (Eşrefoğlu, 2004).

Koyunlarda eozinofiller, nötrofillerden ve bazofillerden biraz daha büyüktür (10–15 µm) ve granüller tarafından kısmen gizlenebilen çift loblu veya bant şeklinde bir çekirdeğe sahiptir. Koyun eozinofil hücrelerinin sitoplazmalarındaki granülleri çok sayıda, yuvarlak, kırılğan ve yoğun kırmızı eozinofilik renkte boyanır (Stayt, 2022). Koyunlarda eozinofillerin normal değeri: Mutlak sayıları: 0 – 1.000 hücre/µL (Jain, 1993). Koyunlarda Eozinofiller, çeşitli aşırı duyarlılık kaynaklı ve parazitik, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlar dahil olmak üzere diğer inflamatuvar durumlarda gözlenir (Byers ve Kramer, 2010; Cebra ve Cebra M, 2012).

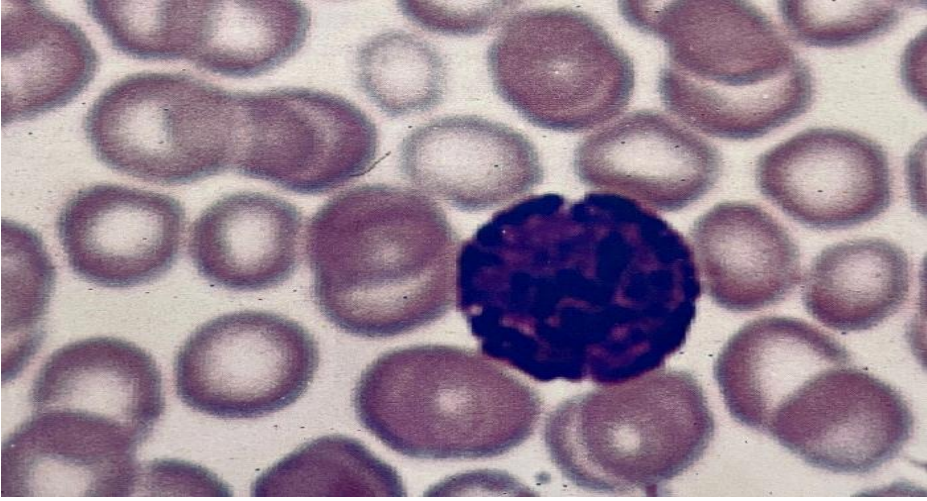


Şekil 2. Perifer kan frotisinde çekirdeği olmayan eritrositler (e) ve loblu çekirdekli, sitoplazması asidofil granüller içeren eozinofil granülosit (eg). Giemsa; X 100 (Eşrefoğlu, 2004).

Koyunlarda Eozinofil değerlerinin referans aralıkları $0-0.2 (\times 10^9/L)$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrırcık koyun ve koçlarda nötrofil sayısını ortalama $\% 2.41 \pm 0.22$; 2.88 ± 0.35 olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) ise eozinofil değerlerini Tuj koyunlarında $\%2.00 \pm 1.5$ ve koçlarında $\%3.00 \pm 1.87$ olarak bulmuşlardır, ayrıca bu araştırmacılar eozinofil değerlerini Morkaraman koyunlarında $\%3.00 \pm 1.64$ ve koçlarında $\%6.00 \pm 3.21$ olarak bulmuşlardır.

2.1.1.3. Bazofil Granülositleri

Bazofiller kandaki lökositlerin yaklaşık $\%0.5-1$ 'ini oluştururlar bu yüzden normal kan yaymalarında bulunmaları oldukça güçtür. Bazofillerin çekirdekleri düzensiz loblara bölünmüştür ve genellikle sitoplazmada bulunan bazofilik boyanan granüller sebebiyle bunun seçilmesi güçtür ve diğer granülositlerin çekirdeklerinden daha açık boyanırlar (Şekil 3). Bu hücrelerin granülleri metilen mavisi ve hematoksilen gibi bazık boyalar ile bazofilik olarak boyanır. Bazofilik granüller histamin ve heparin içerirler (Junquera ve Carnero, 2003). Kan dokunun bazofilleri ve bağ dokusunun mastosit hücrelerinin granülleri vazoaktif amin içerir. Bu iki hücre de plazma hücrelerinden salgılanan IgE 'ye bağlanırlar. Bu bağlanmayla birlikte hücrelerin sitoplazmasında bulunan granüllerin salınımı gerçekleşmektedir (Eşrefoğlu, 2004).



Şekil 3. Perifer kan frotisinde sitoplazması bol granül içeren bazofil granülosit. Giemsa; X 100 (Eşrefoğlu, 2004).

Koyunların perifer kan dolaşımından alınan kan örneklerinden yapılan kan yaymalarında dolaşımdaki bazofiller nadiren görülür. Koyun bazofiller tipik olarak yuvarlak olup yaklaşık 8-10 μm boyutlarındadır ve nötrofillere göre daha az segmentli bir çekirdeğe sahiptirler. Bunların sitoplazması genellikle soluk mavidir ve tipik olarak çekirdeği gizleyen çok sayıda bazofilik granüller içerirler (Stayt, 2022).

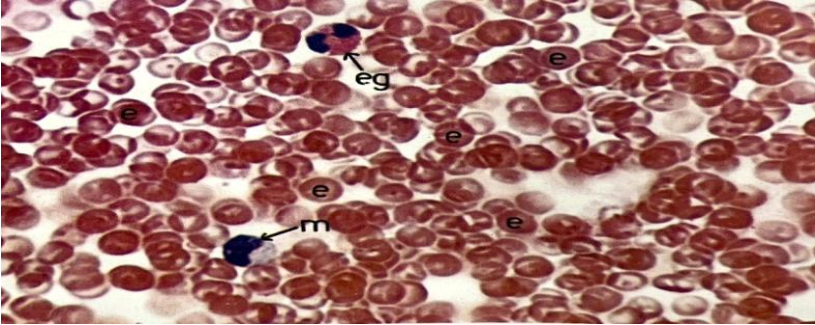
Koyunlarda bazofillerin normal değeri: Mutlak Sayı: 0–300 hücre/ μL (Jain, 1993). Koyunlarda Bazofil değerlerinin referans aralıkları 0–0.2 ($\times 10^9/\text{L}$) olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıkcık koyun ve koçlarda Bazofil sayısını ortalama $\% 1.76 \pm 0.18$; 1.29 ± 0.14 olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) ise eozinofil değerlerini Tuj koyunlarında $\%0.60 \pm 0.70$ ve koçlarında $\%0.40 \pm 0.45$ olarak bulmuşlardır, ayrıca bu araştırmacılar bazofil değerlerini Morkaraman koyunlarında $\%0.60 \pm 0.86$ ve koçlarında $\%0.30 \pm 0.57$ olarak bulmuşlardır.

2.1.2. Agranüler Lökositler

Agranülositlerde özel spesifik granüller bulunmamaktadır. Ancak azur boyalar ile boyanan azurofilik granüller (lizozom) içerirler yani diğer akyuvarlarda da bulunan azurofilik granüller içermektedirler. Çekirdekleri yuvarlak ya da çentikli olup, tek lobludur. Mononükleer lökosit veya agranülosit olarak isimlendirilirler. Granüler lökositler sınıfında lenfosit ve monosit hücreleri bulunmaktadır (Junquera ve Carnero, 2003; Eşrefoğlu, 2004).

2.1.2.1. Monositler

Kan yaymalarında çaplarının büyük olması nedeniyle en büyük olan hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Kan dolaşımındaki lökositlerin %3-7'sini bu hücreler oluşturmaktadır. Lenfositlere göre daha açık renkli boyanırlar. Bu hücrelerin çekirdekleri etrafında, lenfositlerin sitoplazmasına göre daha geniş, soluk grimsi mavi renkli sitoplazmaları bulunmaktadır. Monositlerin çekirdekleri oval, at nalı ya da böbrek biçiminde olup genellikle hücre zarının kenarına yakın yerleşim göstermektedirler (Şekil 4). Hücre çekirdeğinin içinde bir veya iki çekirdekçik gözlenebilir (Junquera ve Carnero, 2003). Sitoplazmalarında azurofil granüller bulunup, granüler endoplazmik retikulumu ve golgi cisimciği gelişmiş olup belirgin bir şekildedir. Hücrenin yüzeyinde fazla sayıda mikrovillusları vardır. Sahip oldukları yalancı ayakları sayesinde hareket ederler ve böylece kan damarlarından bağ dokulara doğru ilerleyebilirler. Geçtikleri dokulara göre monositler; histoyositlere, kupferr hücrelerine, alveolar makrofajlara, lenfoid organların makrofajlarına dönüşerek dokularda meydana gelen atıkları temizlerler. Bağışıklık sisteminin, humoral ve hücresel immun yanıtında önemli bir rol oynamaktadırlar (Eşrefoğlu, 2004).



Şekil 4. Perifer kan frotisinde çekirdek içermeyen eritrositler (e), eozinofil granülositler (eg) ve monosit. Giemsa; X 40 (Eşrefoğlu, 2004)

Monositlerin görevleri arasında fagositoz, antijen sunumu, sitokin üretimi ve doku onarımı yer almaktadır. Fagositoz yoluyla mikroorganizmaları ve hücre enkazlarını yiyerek ortadan kaldırırlar. Antijen sunumu sırasında dentritik hücrelere dönüşerek T lenfosit hücrelerini aktive ederler. Sitokin üretimi kapsamında TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Ayrıca büyüme faktörleri aracılığıyla yara iyileşmesini başlatarak doku onarımına katkı sağlarlar (Abbas ve ark., 2014).

Koyunların kan dolaşımındaki monositler, çoğu geviş getiren ve geviş getirmeyen türlerde olduğu gibi, lökositlerin en büyüğüdür (13–19 μm). Dolaşımdayken monositler yuvarlak veya oval şekildedir. Ayrıca koyun monositleri, küçük vakuoller ve küçük azurofilik granüller içerebilen soluk mavi gri sitoplazmaya sahiptirler (Stayt, 2022). Koyunlarda normal monosit değeri,

lökositler (WBC) içindeki oran olarak %0 – 6 arasında, mutlak sayı olarak ise 0 – 1.000 hücre/ μ L aralığındadır (Jain ve ark., 1993).

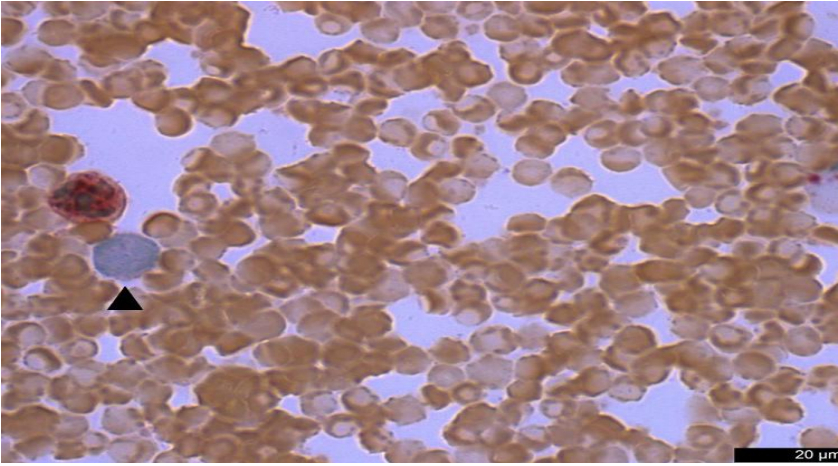
Koyunlarda Monosit değerlerinin referans aralıkları $0.1-0.8 (\times 10^9/L)$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıcık koyun ve koçlarda monosit sayısını ortalama $\% 3.41 \pm 0.30$; 3.82 ± 0.34 olarak tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) monosit değerlerini Nepal ırkı koyunlarda $\% 0.5$ olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) ise monosit değerlerini Tuj koyunlarında $\%3.00 \pm 1.45$ ve koçlarında $\%3.00 \pm 1.09$ olarak bulmuşlardır, ayrıca bu araştırmacılar monosit değerlerini Morkaraman koyunlarında $\%4.00 \pm 2.10$ ve koçlarında $\%4.00 \pm 1.52$ olarak bulmuşlardır.

2.1.2.2. Lenfositler

Lökositlerin %25-30'unu oluştururlar, %2'si dolaşımdaki kana geçer, geriye kalanı ise bağ dokuda ve sekonder lenfoid organlara yerleşirler. Lenfositler benzer morfolojik özellikler gösteren küre biçimindeki hücrelerin oluşturduğu bir gruptur. Bu hücreler belirleyici yüzey moleküllerine göre birkaç gruba ayrılırlar. Bu yüzey molekülleri immunohistokimyasal yöntemlerle ayırt edilebilirler. Küçük lenfositler 6-8 μ m çapında, orta boy lenfositler kan dolaşımında az sayıda bulunur. Büyük lenfositler ise 9-12 μ m çapındadır. Kanda genellikle küçük lenfositler bulunur. Genel olarak lenfositler T lenfosit ve B lenfosit olmak üzere ikiye ayrılırlar. Organel bakımından fakir hücrelerdir fakat bol miktarda serbest ribozomları bulunur, ayrıca az miktarda ise azurofil granüllerine sahiplerdir (Junquera ve Carnero, 2003). Lenfositler immunolojik savunmada önemli bir role sahiptirler ve hücreSEL ve antikor aracılıklı immun cevabın oluşmasını meydana getiren hücrelerdir. Kanda dolaşanlar genellikle inaktiftir ve aktif hale getirildiklerinde hareketli hale getirilerek kan damarlarındaki dokulara giderler. Dokudan tekrar kana dönebilen tek lökosit türü lenfositlerdir (Eşrefoğlu, 2004).

Koyun lenfositleri tipik olarak küçük ile orta büyüklükte (6–9 μ m) olup Wright veya Giemsa ile boyanmış kan yaymalarında monositlerden kolayca ayırt edilebilirler. Hücrelerin sitoplazmaları soluk mavi ile orta derecede mavi sitoplazmaya sahiptir. Bazı lenfositlerde ayrıca doğal öldürücü hücrelere özgü az sayıda küçük azurofilik granül de bulunabilir. Lenfosit çekirdekleri yuvarlak ve oval olup, kümelenmiş bir kromatin yapısına sahiptir (Şekil 5). Bireyde antijenik uyarım mevcut olduğunda, dolaşımda reaktif lenfositler gözlemlenebilir (Stayt, 2022). Kıvrıcık ırkı koyunların perifer kan lenfositlerinde Alfa naftil asetat enzimi (ANAE) aktivitesinin araştırılmasında, bazı lenfositlerde (T-lenfositler) bu enzim bulunurken, diğer lenfositlerde tespit edilemedi (Aydın ve Kısadere, 2022).

Koyunlarda Lenfosit değerlerinin referans aralıkları $2.1-10.2 (\times 10^9/L)$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıcık koyun ve koçlarda lenfosit sayısını ortalama % 64.35; 60.64 olarak tespit etmişlerdir. Sur ve ark. (2013) Merinos koyunlarında lenfosit oranlarını % 49.25, Sur (2004) 52 haftalık Merinos koyunlarında lenfosit oranlarını % 59.97, Amatya ve ark. (2017) lenfosit değerlerini Nepal ırkı koyunlarda % 0-71 olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) lenfosit değerlerini Tuj koyunlarında 65.0 ± 9.65 ve koçlarında 52.0 ± 9.33 olarak bulmuşlar, ayrıca bu araştırmacılar Morkaraman koyunlarında lenfosit değerlerini 58.00 ± 8.93 ve koçlarında 41.00 ± 3.05 olarak bulmuşlardır.



Şekil 5. Kıvrıcık koyuna ait perifer kan frotisinde ANAE demonstrasyonu.
Okbaşı:Lenfosit (Aydın ve Kısadere, 2022)

3. Eritrosit (RBC)

Eritrositler (RBC) çekirdeği bulunmayan ve oksijen taşıyıcı proteini hemoglobin olan hücrelerdir. Normal koşullarda bu hücreler dolaşım sistemi dışına çıkmazlar. Kanın şekilli elrmanlarının çoğunluğunu eritrositler (alyuvarlar) oluşturur ve içlerinde taşıdıkları Hemoglobin (HGB) sayesinde kana kırmızı rengini verirler (Junquera ve Carnero, 2003). Kırmızı kan hücrelerinin (eritrositler) temel görevi akciğerden alınan oksijenin dokulara taşımak ve hücresel metabolizma sonucunda ortaya çıkan karbondioksitin yok edilmesinde rol oynar (Mohandas ve ark., 2008). Eritrositler aynı zamanda sistemdeki asit baz dengesinin korunmasında da önemli bir role sahiptir (Saldanha, 2012). Bu hücreler oksidatif stresin zararlı etkilerinden korunmak ve fonksiyonel özelliklerini gösterebilmek için antioksidanlar ile donatılmışlardır (Rifkind ve ark., 2013). Hemoliz durumunda dolaşım sisteminde ciddi etkiler oluşturur ve endotel fonksiyonların bozulmasında önemli derecede rol oynar (Kato ve ark., 2017).

Koyun kırmızı kan hücrelerinin çoğunluğu, sıg bir merkezi çöküntüye sahip yuvarlak, çift içbükey diskler şeklinde görünür ve tipik olarak hafif anizositoz gösterir. Koyun kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde küçük siğil benzeri çıkıntılar da gözlemlenmiştir. Koyun kırmızı kan hücrelerindeki çift içbükeylik derecesi diğer evcil türlere göre daha az olduğundan, dolaşım sırasında deforme olma yetenekleri daha azdır.(22–24,30,43). Polikromazi ve retikülositler, yetişkin ve koyunların dolaşımında normalde bulunmaz. Bu nedenle varlıkları, bir dereceye kadar rejenerasyonun göstergesidir (Stayt, 2022).

Koyunlarda alyuvar sayısı (RBC) ortalama $12.0 (8.0-15.0) \times 10^6 / \text{mm}^3$ olarak bildirilmekte (Baki,2000), ayrıca RBC sayısının $9.2-13 (\times 10^{12}/\text{L})$ aralığında olduğu belirtilmektedir (Stays,2022). RBC Karagül koyununda $10.11 \pm 0.77 (10^{12}/\text{L})$, Norduz koyununda $10.52 \pm 1.22 (\times 10^{12}/\text{L})$ olarak bulunmuştur (Comba ve ark.2017). Karagül ırkı koyunlarında yapılan bir başka çalışmada (Belge ve ark.,1997) RBC $(9.20 \times 10^6 / \text{mm}^3)$, Şimşek ve ark. (2015) erişkin Hasak koyunlarında $9.91 \pm 0.36 (\times 10^6 / \mu\text{L})$ ve Hasmer koyun ırkında $9.38 \pm 0.27 (\times 10^6 / \mu\text{L})$ olarak tespit etmişlerdir. Gökçe ve Kızıltepe (2013) 1-3 yaşlarında Morkaraman ırkı koyunlarında yaptıkları araştırmada RBC değerini $6.3 \pm 0.3 (10^{12}/\text{l})$ olarak bulmuşlardır. Aydın ve Kısadere (2022) Kıvrıcık ırkı koçlarda RBC değerlerini 11.16 ± 0.41 ve koyunlarında $11.46 \pm 0.28 (10^{12}/\text{L})$ olarak belirlemişlerdir. İvesi koçları ve koyunlarında Yiğit ve ark. (2002) RBC değerini 7.97 ± 2.24 ; $8.33 \pm 3.38 \times 10^6 / \text{mm}^3$ olarak bulmuşlardır. RBC değerleri 11.49 ± 1.25 ; 10.44 ± 1.17 ve 9.40 ± 1.10 ; $8.46 \pm 0.69 \times 10^6 / \text{mm}^3$ olarak 1.5–2 yaşındaki Tuj ve Morkaraman koç ve koyunlarında sırasıyla belirtilmiştir (Çelebi ve Uzun, 2000). Amatya ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada RBC değerlerini sağlıklı Nepal koçlarında 13.37 ± 0.52 ve koyunlarında $11.84 \pm 0.50 (10^{12}/\text{L})$ bulmuşlardır. Jaydara koyunlarında ise RBC değeri $11.73 \pm 0.65 (10^6 / \text{mm}^3)$ olarak bulunmuştur (Dönmez et al.,2016).

3.1. Eritrositlerin Yapısal Özellikleri

Eritrositler oldukça esnektir ve bu özellikleri sayesinde kılcal kan damarlarının düzensiz şekillerine ve küçük çaplarına uyum sağlayabilirler. Eritrositlerin en dışında bir plazma zarı (plazmalemma) bulunur. Bu plazma zarı yaklaşık %40 lipid, %50 protein ve %10 karbonhidrat içerir. Proteinlerin yaklaşık yarısı ikili lipid katmanı içinde bulunur ve bütünleşik zar proteinleri olarak adlandırılır. Eritrositler, özgün şekilleri sayesinde gaz değişimini yüksek seviyede gerçekleştirirler. Bikonkav diske benzemeleri sayesinde hücre yüzey alanını genişleterek oksijenin ve karbondioksitin difüzyonunu kolaylaştırır (Mohandas ve ark., 1994). Bikonkav şekil kapillar damar içerisinde esneklik kazandırarak hasarlı damarları tıkamadan ilerleyebilir (Chien, 1987). Eritrositin zar yapısı integral ve periferel proteinlerden oluşmuştur. Aktin, ankirin gibi bazı

proteinler hücre zarı altında iskelet oluşturur ve hücreye esneklik ve dayanıklılık sağlar (Lux, 2016).

Koyunlarda genelde kırmızı kan hücreleri yuvarlak, düz (çok sık bir merkezi çöküntü ile), oval veya armut biçimli, iğsi/fusifform şeklinde olabilir. İğsi/fusifform kırmızı kan hücreleri bazı İngiliz koyun ırklarında belirgindir. Bu hemoglobin polimerizasyonundan kaynaklanan zararsız bir değişikliktir (Stayt, 2022). Koyun kırmızı kan hücrelerinin zarında bulunan fosfolipid sınıfları, geviş getirmeyen türlerden farklıdır. Koyun kırmızı kan hücrelerinin zarlarında fosfatidilkolin bulunmaz ve nispeten daha yüksek miktarda fosfatidilinositol bulunur. Bu özelliğin, bitkilerin ve tahılların yapraklarında bulunan yüksek inositol bileşiklerini yansıttığı düşünülmektedir (Nouri-Sorkhabi MH, et al. 1996). Koyunlarda şu anda yedi kan grubu tanınmakta olup bunlar A, B, C, D, M, R ve X'tir. B, C ve M kan tipleri karmaşık ve oldukça polimorfiktir (Rasmusen, 1958; Rasmusen, 1966; Rasmusen, et al.1960).

3.2. Eritrositlerin Ömrü ve Yıkımı

Eritrositler yaklaşık olarak 120 gün ömüre sahiptir (Beutler, 2006). Yaşam süreleri boyunca mekanik streslere, oksidatif zararlara ve metabolik değişimlere uğrar. Zar bütünlüğü ile deformaliteleri azalır. Bunlarda eritrositleri retiküloendotelial sistemde yıkıma açık hale getirir (Willekens ve ark. 2008). Doğal yıkım aşamaları 'eritrofagosit' mekanizması ile gerçekleşir. Yaşlanan alyuvarlar, başlıca kemik iliği ve dalaktaki makrofajlar tarafından fagosite edilir ve hemoglobin, hem ve globilin olarak bileşenlerine ayrılır (Ganz, 2012).

Hem molekülü serbest demiri serbest bırakır ve bu serbest demir tekrar kullanılmak için depo edilir veya yeni eritrosit yapılması için kullanılır. Porfirin halkası da biliverdin ve sonrasında bilirubine dönüştürülür, karaciğer yoluyla safra yardımıyla vücuttan dışarı atılır (Schümann, 2001). Hemoliz sürecinde eritrositler dolaşım sistemi içinde fagositoz olmadan parçalanır. İntravasküler hemolizde ise serbest hemoglobin parçalanarak plazmaya salınır ve bu olay nitrit oksit kullanılmasına ve endotel disfonksiyonuna sebep olur (Schaer ve ark., 2014).

3.4. Hemoglobin (HGB)

3.4.1. Hemoglobinin Yapısı

Normal yetişkin koyunlarda iki tip hemoglobin (Hgb) bulunur: HbA ve HbB. Bu hemoglobinler üç fenotip oluşturur: HbA, HbAB ve HbD. Başka bir hemoglobin tipi olan HbC, oksijen afinitesinde azalma gösterir, normal yetişkin koyunlarda kolayca görülmez ve yetişkin hemoglobinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. HbC, fetal hemoglobini (HbF) değiştirir ve bu, kuzularda baskın hemoglobin olmaya devam eder. Şiddetli anemisi olan hayvanlarda veya yüksek rakımlarda yaşayan hayvanlarda, eritroid hattı HbC sentezlemek üzere geçiş yapabilir (Barker JE et al.1980,).

Hemoglobin dört farklı alt birimden oluşan proteindir. Her alt birim, bir globin polipeptit zincirine bağlı demir içeren hem grubundan meydana gelir. Hem grubu oksijen molekülünü bağlamada kullanılan önemli yapı taşıdır ve oksijenin hemoglobine bağlanmasını ve taşınmasında görev alır. Hemoglobinin böyle bir yapıya sahip olması, yeni oksijen molekülünün bağlanmasını kolaylaştırır. Bu özellik ise koyunlarda oksijen taşıma kapasitesini çevre koşullarına karşı uygun hale getirir (Bunn ve ark., 1968). Oksijenin bağlanması ile hemoglobinin şekli değişir ve bu durum oksijenin daha iyi bir şekilde bağlanmasına neden olur. Bu durum koyunlarda çevresel değişimlere adaptasyonu ve oksijen taşıma kapasitesini yükseltir (Beutler, 1994).

Koyunlarda HGB değerlerinin referans aralıkları 105–137 (g /L) olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıkcık koyun ve koçlarda HGB sayısını ortalama 11.52 ± 0.32 (g/dl); 11.68 ± 0.30 (g/dl) olarak tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) HGB değerlerini Nepal ırkı koyunlarda 11.9-19.9 (mg/dl) olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) HGB değerlerini Tuj koyunlarında 12.22 ± 1.93 (g/100ml) ve koçlarında 12.26 ± 0.92 (g/100ml) olarak bulmuşlar, ayrıca bu araştırmacılar Morkaraman koyunlarında HGB değerlerini 11.69 ± 1.39 (g/100ml) ve koçlarında 12.78 ± 1.01 (g/100ml) olarak bulmuşlardır.

3.4.2. Oksijen Taşıma ve Dağıtma Süreci

Hemoglobinin oksijen bağlama ile taşıma yeteneği ile birlikte daha verimi orantılı artar. Oksijen, akciğere gelir ve oradan kana geçer. Kan yolu ile dokulara taşınır. Hemoglobin, oksijeni bağlar. Zenginleşmiş olan bu kan vücutta farklı bölgelere pompalanır. Oksijen taşıma kapasitesinin verimli olması koyunlarda düşük oksijen seviyelerinde de uyum sağlayabilmesine yardımcı olur. Bu durum çevresel faktörlere adaptasyon ile de desteklenir (Bishop ve ark., 2000).

3.4.3. Koyunlarda Hemoglobinopatiler ve Oksijen Taşıma Bozuklukları

Hemoglobinin yapısındaki yapısal değişiklikler ve mutasyonlar, oksijeni taşıma kapasitesinde bozulukluklara yol açabilir. Hemoglobinopatiler hemoglobinin yapması gereken görevleri yerine getirememesine sebep olabilir. Özellikle globulin zincirinde oluşan mutasyonlar oksijenin bağlanmasını engelleyebilir ya da verimi düşürebilir. Hemoglobinopatiler koyunlarda hipoksiye bunun sebebiyle de oksijen yetersizliğine sebep olabilir (Bishop ve ark., 2003).

Bazı anemi çeşitleri hemoglobinin şeklini değiştirerek kan akışını önleyebilir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu hastalıkların önüne geçebilmek için hemoglobin yapısındaki anormallikleri belirlememiz gerekir. Anormallikler koyunlarda verim düşüklüğüne ve sağlığına olumsuz etkilere yol açabilir (González ve ark., 2006).

3.4.5. Hemoglobinopatik Anemi Durumları

Hemoglobinin yapısında meydana gelen bozukluklardan kaynaklanan anemi türüdür. Oksijen taşıma kapasitesi ciddi düzeyde bozulabilir. Koyunlarda en sık görülen hemoglobinopatik anemi türü ise orak hücre anemisidir. Orak hücre anemisinde anormal hemoglobin molekülleri (HbS), kırmızı kan hücrelerinin orak şeklini almasına sebep olur. Oraklaşmış bu hücreler, damar içinde tıkanmalara neden olur ve organlara oksijenin taşınmasını engeller (Williams ve ark., 2004). Hemoglobinopatik anemi genetik yolla gelecek nesillere aktarılabilir ve sağlık sorunlarına sebep olabilir.

Hemoglobinopatiler sebebiyle gelişen anemiler , hatalı oksijen taşıma kapasitesi nedeniyle doku hipoksisine yol açar. Bu durum koyunlarda büyüme geriliği, yorgunluk, halsizlik, iştah kaybı gibi klinik belirtiler ile kendini gösterebilir. Bu durum da koyunlarda verim düşüklüğüne ve ekonomik kayıplara sebebiyet verir (Kato ve ark., 2017).

3.5. Hematokrit (HCT)

Hematokrit kandaki kırmızı kan hücrelerinin düzeyini belirleyen bir parametredir. Oksijenin taşıma kapasitesini gösterir. Koyunlarda çevresel koşullara uyum sağlama kapasitesini etkiler. Bu değerin değişimi çevresel faktöre, kalıtsal özelliklere, beslenme gibi faktörlere göre değişebilir. Koyunlarda HCT değerlerinin referans aralıkları 0.28–0.39 (L/L) olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıcık koyun ve koçlarda HGB sayısını ortalama 31.24 ± 0.67 ; 30.92 ± 0.63 olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) HCT değerlerini Tuj koyunlarında 34.27 ± 2.85 ve koçlarında 34.75 ± 2.49 olarak bulmuşlar, ayrıca bu araştırmacılar Morkaraman

koyunlarında HCT değerlerini 32.5 ± 3.36 ve koçlarında 34.80 ± 3.55 olarak bulmuşlardır.

3.5.1. Hematokrit Değer ve Oksijen Taşıma Kapasitesi

Hematokrit, kan hacminde kırmızı kan hücrelerinin ne oranda olduğunu gösteren bir parametredir. Kanda taşınan oksijen kapasitesini gösterir çünkü kırmızı kan hücreleri oksijen taşımada önemli bir göreve sahiptir. Hematokrit değerinin yüksek olması vücutta oksijen taşıma kapasitesinin yüksek olmasını gösterebilir. Değerinin çok yüksek olması kanın viskozitesini artırarak dolaşım sisteminde problemlere sebep olabilir (Beutler, 1994).

Düşük hematokrit seviyesi ise yeterli miktarda kırmızı kan hücresinin olmaması sebebiyle oksijeni taşıma kapasitesini azaltır. Bu durum ise koyunlarda hipoksiye ve organlara yetersiz oksijenin ulaşmasına neden olabilir. HCT seviyesi hemoglobin ile bağlantılıdır çünkü ikisinde oksijenin taşıma kapasitesini etkiler (Bishop ve ark., 2001).

Yüksel rakımlarda yaşayan koyunlarda düşük oksijen seviyesine uyum sağlayabilmek için daha yüksek hematokrit değere sahiptirler. Yüksek rakımlarda oksijen seviyelerinin düşmesi nedeniyle oksijen taşıma kapasitelerini arttırmak için kırmızı kan hücreleri sayısı artar. Bu çevreye adaptasyonları yüksek rakımlarda yaşamlarını sürdürebilmelerine yardımcı olur (González ve ark., 2006).

Hematokrit değer, çevresel faktörlere karşı hayvanın gösterdiği fizyolojik adaptasyonları yansıtır. Soğuk havalarda metabolik hızı artırmak ve oksijen talebini karşılamak için hematokrit seviyesi daha yüksek olabilirken, sıcak havalarda ise ısı stresine bağlı olarak kanın sulanması veya dolaşımdaki kan hacminin değişimi nedeniyle daha düşük olabilir (Ijaz ve ark., 2018). Bu durum, koyunların oksijen taşıma verimlerine uyum sağlamalarına yardımcı olur.

Hematokrit değer anemi durumunu değerlendirmede önemli bir parametredir. Anemi, eritrosit miktarında azalma veya fonksiyon bozukluğunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Anemi de oksijen taşıma kapasitesi düşer. Düşük hematokrit düzeyi kanın oksijen taşıma kapasitesini düşürür ve dokularda hipoksiye yol açabilir. Bu hipoksi sonucu hayvanlarda halsizlik, iştahsızlık ve büyüme geriliği gibi klinik bulgular görülebilir (Jain, 1993).

Hematokrit değer anemiye bağlı düşmesi sebepleri beslenme bozuklukları, genetik faktörler veya bazı hastalıklardan kaynaklanabilir. Demir eksikliği kırmızı kan hücrelerinin oluşmasını engeller ve hematokrit değeri düşürür, bu durum da oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya neden olur (Smith ve ark.,

2002). Koyunlarda normal düzeyde bulunması gereken HCT değeri Laboklin Veteriner Laboratuvarı'na göre %29-%38 değer aralığında olmalıdır.

3.6. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)

MCV, ortalama eritrosit hacmini ifade eder (Beutler, 1994). Hematolojik hastalıkları belirlemede önemli yere sahip bir parametredir. Eritrosit hacmi ve kanın oksijeni taşıma kapasitesi ile bağlantılıdır. Eritrosit boyutu çevresel koşullara, genetiğine ve beslenmeye bağlı değişiklik gösterebilir. Koyunlarda MCV değerlerinin referans aralıkları 28–35 (fL) olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvrıcık koyun ve koçlarda MCV sayısını ortalama 27.35 ± 0.39 ; 28.30 ± 0.78 (fL) olarak tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) MCV değerlerini Nepal ırkı koyunlarda 26-34 (fL) olarak tespit etmişlerdir. Çelebi ve Uzun (2000) MCV değerlerini Tuj koyunlarında 36.68 ± 6.23 (μm^3) ve koçlarında 30.91 ± 3.94 (μm^3) olarak bulmuşlar, ayrıca bu araştırmacılar Morkaraman koyunlarında MCV değerlerini 38.71 ± 6.68 (μm^3) ve koçlarında 33.48 ± 3.50 (μm^3) olarak bulmuşlardır. MCV düzeyi eritrosit büyüklüğünü belirler ve eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini dolaylı bir şekilde etkiler. Makrositik eritrositler kemik iliğinden retikülositlerin kana salındığında gözlenir ve bu rejeneratif anemilere özgüdür (Bishop ve ark., 2001). Mikrositik eritrositler de demirin eksik olduğu anemilerde görülür bu da daha düşük oksijeni taşıma kapasitesiyle ilgilidir (González ve ark., 2006).

Yüksek rakımlarda yaşayan koyunlar, hipoksik stres altında artan eritropoez ile değişik MCV değerleri gösterebilir. Hipoksi durumuna karşı adaptasyon göstererek eritrosit sayısını ve oksijen taşıma kapasitesini en uygun duruma getirmeye çalışır (Barsila ve ark., 2020). Beslenme MCV değeri üzerine doğrudan etkilidir. Demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği anemi oluşmasına ve eritrosit hacminin değişmesine sebep olur. Folik asit eksikliğinde makroskobik anemi, demir eksikliği anemisinde ise mikrositik anemi oluşur (Smith ve ark., 2002).

3.7. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı (MCH)

Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı (MCH), eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin miktarını gösterir ve pikogram (pg) cinsinden ifade edilir. Her eritrositteki ortalama hemoglobin sayısını gösterir ve oksijeni taşıma kapasitesi hakkında bilgi verir (Şen ve ark., 2002). Çeşitli metabolik hastalıklar, parazit enfeksiyonları, beslenme yetersizlikleri MCH düzeyinde değişime neden olur (Gökçe ve ark., 2011). Koyunlarda bu parametrenin düşüklüğü, özellikle demir, bakır veya B12 vitamini gibi beslenme eksikliklerinin ve çeşitli hastalıkların bir göstergesidir. Beslenmeye bağlı MCH düşüklüğü, anemiye yol açarak hayvanlarda verim düşüklüğüne, iştahsızlığa ve ekonomik kayıplara

sebebiyet verir (İbrahim ve ark., 2017). Aydın ve Kısadere (2022) kıvırcık koyun ve koçlarda MCH sayısını ortalama 10.04 ± 0.14 ; 11.02 ± 0.31 (pg) olarak tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) MCH değerlerini Nepal ırkı koyunlarda 10.4-13.6 (pg) olarak tespit etmişlerdir.

Yüksek rakımlı bölgelerde, düşük seviyedeki oksijen seviyesine uyum sağlayabilmek için eritrosit üretimi artar ve bu durum MCH değerinde değişikliğe yol açabilir (Güler ve ark., 2009). Beslenme yetersizliklerinde demir, B12 vitamini ve folik asitin eksikliğinde eritrositlerde hemoglobin sentezi azalır ve MCH değeri düşer (Kaya ve ark., 2015). Paraziter enfeksiyonlar kronik kan kaybına sebep olur. Bu durum da mikrositik, hipokromik anemilere yol açar. MCH değerlerinde ise düşüşe sebep olur (Özdal ve ark., 2010).

3.8. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)

Eritrositlerdeki hemoglobin yoğunluğunu belirtir. Gram/desilitre (g/dL) ile ifade edilir. Anemi tiplerini ayırt etmede ve kırmızı kan hücrelerinin oksijen taşıma kapasitesini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biridir (Şen ve ark., 2002). Koyunlarda MCHC değerlerinin referans aralıkları 332–392 (g/L) olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) kıvırcık koyun ve koçlarda MCHC sayısını ortalama 36.80 ± 0.49 ; 38.89 ± 0.55 (g/dl) olarak tespit etmişlerdir. Amatya ve ark. (2017) MCHC değerlerini Nepal ırkı koyunlarda 35.71-48.40 (g/dl) olarak tespit etmişlerdir.

Kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin yoğunluğunu gösterir ve oksijen taşıma kapasitesinde bir ölçüdür. Eritrosit hacmine göre hemoglobin yoğunluğunu belirlediğinden dolayı hücre hacminde veya hemoglobin miktarındaki değişikliklere daha özel parametre sağlar (Altın, 2018). Normal MCHC değeri 30-36 g/dL arasındadır (Gökçe ve ark., 2011). Bu değerlerin altına düşerse hipokromi, üstüne çıkarsa ise laboratuvar hataları ya da eritrosit hastalıkları ile bağlantılıdır. Beslenme eksikliği; demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği hemoglobin sentezinin eritrositlerde azalmasına ve MCHC değerinin düşmesine sebep olabilir (Kaya ve ark., 2015). Paraziter enfestasyonlar; kronik kan kaybına sebep olarak hipokromik anemiye ve MCHC düşmesine neden olabilir (Özdal ve ark., 2010). İnflamasyonlar ve enfeksiyonlar; kronik enfeksiyonlarda demir metabolizması bozulduğu için MCHC değeri düşebilir (Doğan, 2020).

4. Trombosit (PLT)

Trombositler, kanın pıhtılaşmasında ve damarın bütünlüğünü korumasında görev alan hücresel elemanlardır. Kemik iliğindeki megakaryosit hücrelerinin sitoplazmasının parçalanması ile oluşan küçük cisimlerdir. Kanda mililitre kupte 200-400.000 trombosit vardır. Oval ya da yuvarlar bikonveks

disklerdir. Bir araya gelerek gruplar oluşturur bu yüzden şekillerini izlemek oldukça zordur (Şekil 6). Sitoplazmaları organeller bakımından fakirdir, az sayıda ribozom ve mitokondrileri bulunur. Trombositlerin orta bölümünün yoğun kısmı granülomer olarak adlandırılır ve bir araya gelen lipid, glikojen ve granülleri oluştururlar. Alfa lizozomal granüller ve çok yoğun granüller olmak üzere iki grup granül bulunur. Alfa lizozomal granüller trombosit faktör 3 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü içerir. Çok yoğun granüller ise serotonin, ADP ve ATP içerir. Kan damarları duvarlarındaki zedelenme yerine giderek tıkaç oluştururlar ve kanamayı engellerler (Eşrefoğlu, 2004).

Koyun trombositleri diğer evcil türlere kıyasla küçüktür, ortalama çapları 2,2 ve 2,6 µm'dir. Koyunların dolaşımdaki trombosit sayısı ve trombosit kütlesi diğer evcil türlere kıyasla yüksektir. Wright boyalı kan yaymalarında, koyun trombositleri tek tek ve kümeler halinde dağılır (Şekil 7). Koyun trombositlerinin yüzey özellikleri diğer evcil türlere benzer. Taramalı elektron mikroskopi çalışmaları, düz bir yüzeye ve ara sıra küçük yüzey çukurlarına sahip disk şeklinde bir yapı ortaya koymaktadır. Yalancı ayak oluşumları nadirdir. Koyunların trombositleri ADP ile kolayca kümelenir ve trombin ile kümelenir, ancak epinefrin ile kümelenmez ve koyun trombositleri fibrinojene yapışamaz (Lewis 1976).

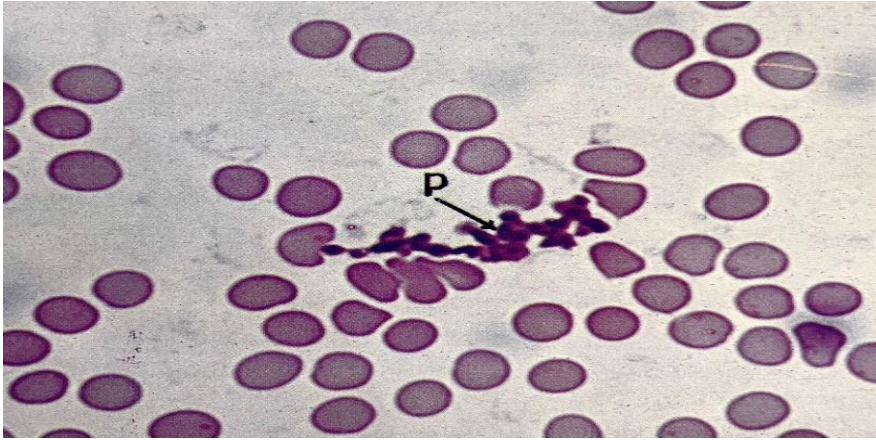
Trombositler, çeşitli fizyolojik amaçlara sahip küçük kan hücreleridir; en iyi incelenen görevi tromboz aktivasyonudur. Pıhtılaşma aktiviteleri ve pıhtılaşma aktivasyonu sayesinde, damar yaralanması olan canlılarda yeterli kan hacminin korunmasında kritik öneme sahiptirler. Bu aktivitenin başlangıcı doku hasarıyla başlar ve çeşitli glikoproteinlerin, büyüme faktörlerinin ve pıhtılaşma faktörlerinin salınması ve bağlanmasıyla sonuçlanır. Bu süreçlerin karmaşıklığı, antitrombotik tedavi söz konusu olduğunda çeşitli seçenekler sunan birçok farmakolojik hedefe olanak tanır (Eder et. al.2019; Ziegler et. al.2019; Sun ve Shan, 2019).

Trombositler, vasküler endotele yapışarak, diğer trombositlerle birleşerek ve pıhtılaşma sürecini başlatarak hemostazı korur. Bu da önemli kan kaybını etkili bir şekilde önleyen bir fibrin ağının oluşumuna yol açar.(Primer hemostaz). Trombositler ayrıca iltihaplanma, doku büyümesi ve bağışıklık tepkisi açısından da önemlidir. Bu süreçler, alfa ve yoğun granüllerden çok sayıda büyüme faktörünün yanı sıra IgG ve tamamlayıcı sistem bileşenlerini içeren bileşiklerin salınımı aracılığıyla gerçekleşir (Jurk ve Kehrel.,2005).

B12 vitamini ve çinko gibi besin unsurları trombosit üretimine katkıda bulunur. Eksiklerinde PLT üretiminde azalma meydana gelebilir (Gökçe ve ark., 2011). Bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyonlarda trombositopeni görülür. Septisemi ve bazı protozoan hastalıklarında özellikle görülür (Özdal ve ark.,

2010). Bağışıklık sistemi, bilinmeyen bir tetikleyici sonrasında trombositlerin yüzeyindeki glikoproteinlere karşı antikorlar üretmeye başlar. Bu antikorlar trombositlere bağlanarak onların dalak ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından fagosit edilmesini hızlandırır, bu da otoimmün trombositopeni ile sonuçlanır (Mackin ve Aroch, 2007). Bazı toksinler kemik iliğinde trombosit üretimine baskı yapabilir (Altın, 2018).

Koyunlarda PLT değerlerinin referans aralıkları $426-1142 (\times 10^9/L)$ olarak bildirilmektedir (Stays, 2022). Aydın ve Kısadere (2022) 1 yaşındaki kıvrıcık koyun ve koçlarda PLT sayısı ortalama olarak 343.25 ± 29.80 ; $368.00 \pm 24.47 \times 10^9/L$ tespit etmişlerdir. Comba ve ark (2017) ise PLT değerlerini Karagül koyununda ve Norduz koyunlarında sırasıyla 246.80 ± 96.36 ; $388.00 \pm 117.81 (\times 10^9/L)$ bulmuşlardır. Ahmadi-hamedani ve ark. 2015, yetişkin Sangsari koyunlarında PLT değerini ortalama olarak $347 \pm 174 (\times 10^3/\mu l)$ tespit etmişlerdir.



Şekil 6. Perifer kan frotisinde eritrositler (e), trombositler (p). Giemsa; X 100 (Eşrefoğlu, 2004).

5. SONUÇ

Koyunlarda yapılan bilimsel araştırmalarda, bazı hematolojik parametre değerleri incelenmiş olup, bu değerlerin (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC ve PLT) yaş, cinsiyet, ırk, beslenme, egzersiz, östrus siklusu, gebelik, laktasyon, stres, farklı mevsimler ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebileceği görülmektedir. Koyunlardaki hematolojik parametrelerden elde edilecek veriler, klinik değerlendirmeler ve koyun türü için referans oluşturabilecek niteliktedir.

Sonuç olarak, Hematolojik parametreler, koyunların sağlığı ve bağışıklık sistemi hakkında bilgi veren vazgeçilmez laboratuvar analiz yöntemlerinden olup hematoloji, immünoloji ve klinik değerlendirmelere katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahmadi-Hamedani, M., Ghazvinian, K., Atyabi, N., Khanalizadeh, P., Masoum, M. A., & Shahbazkia, H. R. (2016). Hematological reference values of healthy adult Sangsari sheep (Iranian fat-tailed sheep) estimated by Reference Value Advisor. *Comparative Clinical Pathology*, 25(2), 459-464.
- Altın, T. (2018). Anemi tanısında kullanılan hematolojik parametreler. *Veteriner Patoloji Dergisi*, 9(2), 45-49.
- Amatya Gorkhali N, Khanal S, Sapkota S, Prajapati M, Shrestha YK, et al.(2017). Effect of breed and gender on hematological parameters and some serum biochemical profiles of apparently healthy indigenous sheep of nepal. *Nepalese Veterinary Journal*; 34: 85-94.
- Anosa VO.(1993). Ultrastructure of developing and mature caprine leukocytes. *Anatomi Histologi and Embryology* ;22:328-341.
- Aydın, MF. & Kısadere, İ. (2022). Some hematological parameters and enzyme histochemistry of peripheral blood leukocytes in Kivircik sheep. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Science*,46: 275-284.
- Yılmaz, B. & Emre, Baki.(1981). Akkaraman Kuzularda Bazı Hematolojik Araştırmalar, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 28, (1-4): 144-156, 1981
- Barker JE, Pierce JE, & Nienhuis AW.(1980). Hemoglobin switching in sheep: a comparison of the erythropoietin switch to HbC and the fetal to adult hemoglobin switch. *Blood*; 56(3):488-494.
- Barsila, N., Luitel, G., Poudel, A., & Poudel, S. (2020). Hematological parameters of Baruwal sheep in response to varying altitudes in the Himalayan region. *Journal of Animal Science and Technology*, 62(6), 724-732.
- Belge F, Yur F, Bildik A, Değer Y, Dede S, (1997). Karagöl koyunlarında bazı kan parametrelerinin araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fak Derg*. 8 (1-2) 43-46
- Beutler, E. (1994). Hematocrit and its role in oxygen transport. *Journal of Veterinary Medicine*, 28(4), 342-348.
- Beutler, E. (1994). Hemoglobinopathies: Pathophysiology and clinical features. *In Bennett & Plum's Advances in Internal Medicine (8th ed.)*. New York: McGraw-Hill.
- Bishop, P. G., & Bradley, D. C. (2003). Adaptations to high-altitude environments in domestic animals. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 19(3), 381-397.

- Bishop, P. G., & Pritchard, J. E. (2000). Hemoglobin variants and their role in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(6), 425–432.
- Bishop, P. G., Smith, W. E., & Smith, L. D. S. (2001). Blood parameters and their role in livestock health. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 17(3), 523–537.
- Bunn, H. F., & Jandl, J. H. (1968). The interaction of oxygen with hemoglobin. *The Journal of Clinical Investigation*, 47(3), 587–597.
- Byers SR, Kramer JW.(2010). Normal hematology of sheep and goats. In: Weiss DJ, Wardrop KJ, eds. *Schalm's Veterinary Hematology, 6th ed. Blackwell Publishing*. 836–842.
- Cebra C, Cebra M. (2012). Diseases of the hematologic, immunologic and lymphatic systems (multisystem diseases). In: Pugh DG, Baird N, eds. *Sheep and Goat Medicine*, 2nd ed. Elsevier Saunders. 466–502.
- Çelebi F, Uzun M.(2000). Tuj ve Morkaraman koyunlarının bazı hematolojik değerleri. *Eurasian Journal of Veterinary Science*; 16: 103-108.
- Chien, S. (1987). Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annual Review of Physiology*, 49(1), 177–192.
- Comba, B., Mert ,H., Comba, A., Mis.,L , Mert ,N.(2017).The Some Hematological and Biochemical Parameters In Karakul and Norduz Sheep. *Van Vet J* , 28 (3) 137-140
- Doğan, N. (2020). Sürü sağlığında hematolojik parametrelerin önemi. *Anadolu Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(1), 56–60.
- Dönmez N, Dönmez HH, Kisadere I, Kadiralieva N.(2016). Some hematological values and alpha-naphthyl acetate esterase (ANAE)-positive lymphocyte ratios in Jaydara sheep. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*; 3 (1): 8-12.
- Eder AF, Dy BA, Wagner SJ.(2019). Aferez teknolojisi ve trombositlerin yapısal kontaminasyonu. *Transfüzyon*. 59 (4):1404-1405.
- Elitok B. (2012). Reference values for hematologic and biochemical parameters in Saanen goats breeding in Afyonkarahisar province. *Kocatepe Vet J*. 5(1):7–11.
- Eşrefoğlu, M. (2004). Genel ve özel histoloji. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 115–123.
- Ganz, T. (2012). Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews*, 93(4), 1721–1741.
- González, G., Díaz, M. V., García-Casado, G., & de Oliveira, M. S. L. (2006). Environmental factors affecting oxygen transport in livestock. *Livestock Science*, 102(1), 91

- Gökçe G, Kızıltepe Ş, (2013). Alterations in haematological and biochemical parameters in morkaraman sheep with natural psoroptes ovis infestation . *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 19 (6): 975-978.
- Gökçe, G., Kızıltepe, Ş., & Düzgüneş, A. (2011). Koyunlarda beslenmeye bağlı anemilerin klinik değerlendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(5), 743–748.
- Güler, M., Bozkurt, B., Küçük, O., & Ertürk, Y. (2009). Rakımın kan parametreleri üzerindeki etkisi: Koyunlarda hematolojik bir değerlendirme. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 80(1), 23–28.
- Ijaz, A., Al-Haidary, H. S., Tufarelli, V., & Al-Summeit, H. H. (2018). Seasonal changes in haematological and biochemical profiles of sheep in response to environmental temperature fluctuations. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 9(1), 1-10.
- İbrahim, A. M., El-Fakharany, M. K., & Abd El-Hack, M. E. (2017). Hematological and biochemical changes in sheep with different mineral deficiencies. *Veterinary Sciences*, 27(1), 1-10.
- Jain NC, Kono CS.(1972). Scanning electron microscopy of RBCs of dog, cat, cow, horse, sheep and goat. *Res Vet Sci*;13:489–491.
- Jain NC. (1975). A scanning electron microscopic study of platelets of certain animal species. *Thromb Diath Haemorrh*;33(3):501–507.
- Jain, N. C. (1993). Essentials of Veterinary Hematology. *Philadelphia: Lea & Febiger*.
- Junquera LC& Carnero J. (2003). (Çev:Aytekin, Y. ve Solakoğlu, S. Temel Histoloji.) *Nobel Tıp Kitabevleri*, 233–246.
- Jones ML, Allison RW. (2007). Evaluation of the ruminant complete blood cell count. *Vet Clin Food Anim*. 23:377–402.
- Jurk K, Kehrel BE. (2005). Trombositler: fizyoloji ve biyokimya. *Semin Thromb Hemost*. 31 (4):381-92.
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W. R., Panepinto, J. A., Weatherall, D. J., Costa, F. F., & Vichinsky, E. P. (2017). Sick cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17058.
- Kaya, Ş., Canpolat, İ., Kuloğlu, T., & Gülmez, N. (2015). Ruminantlarda demir eksikliği anemisinin klinik ve laboratuvar bulguları. *Türk Veterinerlik ve Hayvancılık Dergisi*, 39(4), 417–421.
- Lewis JH.(1976).Comparative hematology: studies on goats. *Am J Vet Res*;37(5):601–605.

- Lux, S. E. (2016). Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*, 127(2), 187–199.
- Mackin, A. J., & Aroch, I. (2007). Canine and feline immune-mediated thrombocytopenia: an evidence-based review. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(3), 543–558.
- Mohandas, N., & Evans, E. (1994). Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 23(1), 787–818.
- Mohandas, N., & Gallagher, P. G. (2008). Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*, 112(10), 3939–3948.
- Nouri-Sorkhabi MH, Agar NS, Sullivan DR, et al.(1996). Phospholipid composition of RBC membranes and plasma of mammalian blood including Australian marsupials: quantitative ³¹P NMR analysis using detergents. *Comp Biochem Physiol*;113B(2):221–227.
- Özdal, N., Küçük, O., Bozkurt, B., & Güler, M. (2010). Koyunlarda helmint enfeksiyonlarının kan parametreleri üzerindeki etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24(2), 97–101.
- Piccione, G., Caola, G., & Giannetto, C. (2010). Selected biochemical serum parameters in Corriedale sheep bred in Sicily. *Small Ruminant Research*, 95(1), 39–43.
- Rahman K, Islam S, Ferdous J, Uddin H, Hossain MB, et al.(2018). Determination of hematological and serum biochemical reference values for indigenous sheep (*Ovis aries*) in Dhaka and Chittagong Districts of Bangladesh. *Veterinary World*; 11(8): 1089-1093.
- Rasmusen BA.(1958). Blood groups in sheep. I. the X-Z system. *Genetics*;43(5):814–821.
- Rasmusen BA.(1960). Blood groups in sheep. II. the B system. *Genetics*;45(10):1405–1417.
- Rasmusen BA.(1960). Stormont C, Suzuki Y. Blood groups in sheep. III. the A, C, D and M Systems. *Genetics*;45(12):1595–1603.
- Rifkind, J. M., & Nagababu, E. (2013). Hemoglobin redox reactions and oxidative stress. *Redox Report*, 18(5), 179–189.
- Saldanha, C. (2012). Human erythrocyte membrane-cholesterol interactions: A review. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 63(2), 133–140.
- Schaer, D. J., Vinchi, F., Ingoglia, G., Tolosano, E., & Buehler, P. W. (2014). Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways—basic science, clinical perspectives, and drug development. *Frontiers in Physiology*, 5, 415.

- Schümann, K. (2001). Safety aspects of iron in food. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 45(3), 91–101.
- Smith, D. P., Diaz, M. V., Perez, A. G., & Jones, D. M. (2002). Iron deficiency and its effects on hematocrit levels in ruminants. *Journal of Animal Science*, 80(2), 346–354.
- Stayt J. (2022). Hematology of Sheep and Goats. In book: *Schalm's Veterinary Hematology* (pp.1012-1018).
- Styrt B., (1989). Species variation in neutrophil biochemistry and function. *J Leuk Biol*;46:63–74.
- Sun RJ., Shan NN., (2019). İmmün trombositopenid megakaryositik disfonksiyon otofaji ile ilişkilidir. *Kanser Hücresi Uluslararası*; 19:59.
- Sur E.(2004).Determination of the ratio of alpha naphthyl naphthyl acetate esterase (ANAE) and acid phosphatase (AP-ase) activity in the peripheral blood lymphocytes of the Turkish merino male young sheep from different age groups. *Veterinarium*; 15: 15-22.
- Sur E, Aydin I, Oznurlu Y, Ozaydın T, Celik I, Kadıralieva N.(2013).Determination of the Activity of Alpha Naphthyl Acetate Esterase and Acid Phosphatase of Peripheral Blood Lymphocytes in Healty Pregnant Merino Sheep. *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*; 19 (3): 483- 488.
- Şen, İ., & Küplülü, Ş. (2002). Koyun ve keçilerde hematolojik değerler. *Klinik Veteriner Laboratuvar Teşhis Yöntemleri*.
- Şimşek Ö, Karaşahin T, Güner B, Dursun Ş, (2015). Hasak ve hasmer melez koyun ırklarına ait bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler. *Ata Üni Vet. Bil. Derg.* 10 (1), 27-32.
- Willekens, F. L., Van Den Bosch, J. P. P., Vermeulen, J. J., Hofstede, G. J., Van Den Hout, F. J. P. M., Van Eijk, H. M. P., Vlug, A. F., Van Wijk, R., Schneijdenberg, C. W. M., De Bruin, R. W. F., Swaak, A. J. G., & Van Der Hout, J. (2008). Erythrocyte vesiculation: a self-protective mechanism? *British Journal of Haematology*, 141(4), 549–556.
- Williams, S. G., & Kohn, R. L. (2004). Effect of high-altitude adaptation on oxygen transport in sheep. *Veterinary Research Communications*, 28(6), 497–508.
- Yigit A, Iriadam M, Sagmanligil V, Emre B.(2002). Şanlıurfa yöresinde yetiştirilen İvesi koyunlarına ait bazı hematolojik değerler. *Veterinary Journal of Ankara University*; 49: 31-34.
- Yılmaz B. (2000). Fizyoloji. 2. Baskı. *Feryal Matbaacılık*. Ankara.
- Ziegler M, Wang X, Peter K.(2019).Kardiyak iskemi/reperfüzyon tedavisinde trombositler: umut sağlanan bir tedavi hedefi. *Kardiyovasküler Res.* 01; 115 (7):1178-1188.

BÖLÜM 17

Propolis ve Diş Hekimliği Uygulamaları

Kübra Songül Bozan¹ & Kader Tatar² & Gönül Dinç³

¹ Araştırma Görevlisi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0006-5177-8666

² Dr. Öğretim Üyesi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9320-1500

³ Dr. Öğretim Üyesi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4699-1543

1. Giriş

Propolis, bal arıları tarafından üretilen reçineli bir kovan ürünü olup, yaygın olarak “arı tutkalı” olarak adlandırılmaktadır (Martinotti ve ark., 2025; Ayad ve ark., 2025). Yunanca kökenli olan “propolis” terimi, “savunma” anlamına gelen *pro* ve “şehir” anlamına gelen *polis* sözcüklerinden türetilmiş olup, bu doğal maddenin kovanın korunması ve savunulmasındaki temel rolünü ifade etmektedir (Zulhendri ve ark., 2021).

Arılar propolisi; kovan içerisindeki çatlak ve açıklıkları kapatmak, iç yüzeyleri düzenlemek ve koloniyi mikroorganizmalar ile çevresel tehditlere karşı korumak amacıyla kullanmaktadır (Zulhendri ve ark., 2021). Propolisin fiziksel özellikleri çevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermekte; düşük sıcaklıklarda sert ve kırılgan, yüksek sıcaklıklarda ise yumuşak ve oldukça yapışkan bir yapı kazanmaktadır (Martinotti ve ark., 2025).

Propolisin insanlar tarafından kullanımı tarih öncesi dönemlere kadar uzanmaktadır. Arı ürünlerinin insan kullanımına ilişkin en eski kayıtların MÖ yaklaşık 13.000’e tarihlendiği, Antik Mısır’da ise propolisin çeşitli rahatsızlıkların giderilmesinde kullanıldığı bildirilmektedir (Zulhendri ve ark., 2021). Antik Mısırlıların propolisi özellikle mumyalama işlemlerinde, mikrobiyal bozulmayı azaltmak ve çürümeyi önlemek amacıyla kullandığı; bu uygulamanın, arıların kovandan uzaklaştıramadıkları istilacıları propolisle kaplayarak mumyalama davranışını gözlemlenmelerine dayandığı belirtilmektedir (Ayad ve ark., 2025).

Antik Yunan ve Roma dönemlerinde propolis; antiseptik bir ajan, ağız dezenfektanı ve yara iyileştirici olarak değerlendirilmiş; ayrıca mide rahatsızlıkları ve yanıkların tedavisinde geleneksel uygulamalarda yer almıştır. Dioskorides, Galen, Aristoteles ve Plinius gibi hekimlerin propolisin iyileştirici özelliklerine dikkat çektiği bildirilmektedir. Orta Çağ’da kullanımı kısmen azalmış olsa da, propolis geleneksel halk hekimliğinde varlığını sürdürmüş; Rönesans döneminde doğal tedavilere olan ilginin artmasıyla yeniden bilimsel ilgi odağı haline gelmiştir (Alsarayrah ve ark., 2025).

Yeni Çağ’da propolisin tıbbi bir ajan olarak kabulü güçlenmiş; 17. yüzyılda İngiliz farmakopelerinde resmi bir ilaç olarak yer almış ve II. Dünya Savaşı sırasında antibakteriyel ve antiinflamatuvar amaçlarla kullanılmıştır (Martinotti ve ark., 2025; Ayad ve ark., 2025). Günümüzde propolis, farklı formlarda tamamlayıcı sağlık ürünlerinin içeriğinde yer almakta ve geleneksel kullanımlarından beslenen modern uygulamalarda önemini korumaktadır (Martinotti ve ark., 2025).

Propolisin tarihsel kullanımı ve bildirilen biyolojik özellikleri, özellikle ağız ortamı gibi mikroorganizma açısından zengin ve dinamik bir ekosistemde potansiyel uygulama alanlarının araştırılmasını gündeme getirmiştir. Dış hekimliğinde propolisin klinik ve destekleyici bir ajan olarak değerlendirilebilmesi ise, öncelikle kimyasal bileşiminin ve bu bileşimin biyolojik etkilerle olan ilişkisinin ortaya konulmasını gerektirmektedir.

2. Kimyasal Yapı ve Kompozisyon

Propolis, kimyasal bileşimi son derece karmaşık ve değişken olan doğal bir reçine karışımıdır. Arıların bitki tomurcukları, kabuk yüzeyleri ve reçineli sekresyonlardan topladığı hammaddeleri bal mumu ve enzimatik içeriklerle birleştirmesi sonucu oluşan bu yapı, hem biyolojik aktivitenin temelini hem de propolis araştırmalarının zorluklarını oluşturmaktadır (Zulhendri ve ark., 2021). Güncel araştırmalar, propolisin yüzlerce biyoaktif molekül içerdiğini, ancak bu bileşiklerin türü ve yoğunluğunun coğrafi köken, bölgesel flora, mevsimsel koşullar, arı türü ve kullanılan ekstraksiyon yöntemi gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymaktadır (Ayad ve ark., 2025).

Propolis tipik olarak %50–60 oranında reçine ve balzamlar, %30–40 oranında balmumu ve yağ asitleri, %5–10 oranında uçucu ve aromatik yağlar, %5–10 oranında polen ve yaklaşık %5 oranında vitamin A, B kompleksleri, C ve E ile kalsiyum, sodyum, potasyum, alüminyum, bakır, magnezyum, demir ve çinko gibi hayati mineralleri içeren diğer bileşenlerden oluşmaktadır. Literatürde bildirilen verilere göre, farklı coğrafi bölgelerden elde edilen propolis örneklerinin 300’den fazla farklı kimyasal bileşik içerdiği gösterilmiştir (Martinotti ve ark., 2025).

Propolisin kimyasal profili, coğrafi kökene ve bitkisel kaynaklara bağlı olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Özellikle Brezilya yeşil propolisi, *Baccharis dracunculifolia* bitkisinden elde edilen reçine içerdiğinden artepillin C ve diğer fenolik asitler açısından zengindir. Bu fenolik bileşikler yeşil propolise güçlü anti-inflamatuar ve antikanser etkinlikler gibi çeşitli farmakolojik özellikler kazandırdığı bildirilmiş ve bu biyolojik aktiviteler hem in vitro hem de literatür derlemelerinde vurgulanmıştır (Beserra ve ark., 2021). Avrupa poplar propolisi ise flavonoid ağırlıklı yapısı sayesinde özellikle antimikrobiyal etkileriyle öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra Asya ve diğer bölgelere özgü propolis türlerinin de kendilerine has fenolik profillere sahip olduğu bildirilmiştir (Ayad ve ark., 2025). Bu kimyasal farklılıklar, klinik ve deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçların neden bölgesel olarak değişkenlik gösterebildiğini açıklayan temel unsurlardan biri olarak değerlendirilmektedir.

Ekstraksiyon yöntemi, propolisin kimyasal bileşimini ve biyolojik etkinliğini doğrudan etkileyen kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Literatürde, etanolik propolis ekstraktlarının flavonoidler ve fenolik bileşikler bakımından daha zengin içerik sunduğu; buna karşın sulu ekstraktların bu biyoaktif bileşenleri genellikle daha düşük konsantrasyonlarda içerdiği bildirilmektedir (Kolaylı ve ark., 2020). Bu nedenle klinik ve deneysel araştırmalarda kullanılan propolis formunun (sulu, etanolik, glikolik veya nanoformülasyonlar) elde edilen biyolojik etkiler üzerinde belirleyici olduğu vurgulanmaktadır (Zulhendri ve ark., 2021).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, propolisin nano-taşıyıcı sistemler içerisinde formüle edilmesinin biyoaktif bileşenlerin stabilitesini artırabileceğini ve antimikrobiyal etkinliği güçlendirebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, nanoformülasyonların güvenlik profili, doz aralıkları ve uzun dönem biyolojik etkileri henüz tam olarak netleşmemiş olup, bu alandaki uygulamaların büyük ölçüde deneysel aşamada olduğu belirtilmektedir (Ayad ve ark., 2025).

Kimyasal çeşitlilik, propolisin terapötik potansiyelini artıran önemli bir avantaj olmakla birlikte, aynı zamanda standardizasyon sorununun da temel kaynağını oluşturmaktadır. Ayad ve arkadaşlarının (2025) meta-analizi, farklı coğrafyalardan elde edilen propolis örneklerinin fenolik bileşim ve flavonoid yoğunluğu açısından belirgin farklılıklar gösterdiğini ve bu durumun klinik araştırmaların genellenebilirliğini sınırlayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, propolisin farmasötik bir ürün olarak daha geniş ölçekte kullanılabilmesi için uluslararası düzeyde standardizasyon gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak propolis; kompleks kimyasal yapısı, zengin fenolik içeriği ve coğrafi çeşitliliğiyle benzersiz bir doğal biyomateriyal olarak değerlendirilmektedir. Kimyasal profilindeki bu çeşitlilik, hem biyolojik etkinliğin temel kaynağı hem de modern klinik araştırmaların karşılaştığı başlıca zorluklardan biridir. Bununla birlikte, gelişmiş analitik tekniklerin ve biyokimyasal karakterizasyon çalışmalarının artması, propolisin gelecekte daha kontrollü ve standardize edilmiş terapötik uygulamalarda yer almasını mümkün kılacaktır.

3. Biyolojik Etkiler

Propolisin geniş biyolojik etkileri, içerdiği fenolik asitler, flavonoidler, terpenoidler ve diğer biyoaktif moleküllerden kaynaklanan çok yönlü farmakolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Modern literatürde propolis; antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral, antifungal, immünomodülatör ve rejeneratif özelliklere sahip kompleks bir biyolojik ajan olarak tanımlanmaktadır (Ayad et al., 2025; Zulhendri et al., 2021). Bu etkilerin birçoğu dış hekimliğinde doğrudan klinik karşılık bulmakta ve propolisin

periodontal tedaviden endodontiye, mukozal iyileşmeden dentin hassasiyetine kadar farklı alanlarda kullanılabilmesine zemin oluşturmaktadır.

3.1. Antibakteriyel Etki

Propolisin antibakteriyel aktivitesinin başlıca flavonoidler ve fenolik asitlerden kaynaklandığı; bu bileşiklerin bakteriyel hücre membran bütünlüğünü bozarak hücre hasara yol açtığı bildirilmiştir. Çin poplar propolisinden elde edilen esansiyel yağın *Streptococcus mutans* üzerinde belirgin antibakteriyel ve antibiyofilm etki gösterdiği, hücre membranı hasarı ve artmış hücre geçirgenliği ile ilişkili olduğu deneysel olarak ortaya konmuştur (Yuan ve ark., 2022).

Propolisin antibakteriyel etkileri çoklu mekanizmalara dayanmaktadır; bu mekanizmalar arasında bakteriyel membran geçirgenliğinin bozulması, protein sentezinin inhibisyonu ve nükleik asit sentezine müdahale yer almaktadır. Propolisin bazı fenolik bileşenleri aynı zamanda ATP metabolizmasını etkileyerek bakteriyel büyümeyi engelleyebilir (Rana ve ark., 2025; Ayad ve ark., 2025)

Son yıllarda yapılan çalışmalar, propolisin nano-taşıyıcı sistemler içerisinde formüle edilmesinin antimikrobiyal etkinliği artırabileceğini ve minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerini düşürebileceğini göstermektedir; ancak bu bulguların büyük ölçüde deneysel düzeyde olduğu ve klinik uygulamalar açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Ayad ve ark., 2025, Rana ve ark., 2025). Bu veriler, propolisin plak kontrolü, çürük önleme ve gingival inflamasyonun azaltılmasında potansiyel bir biyolojik ajan olduğunu desteklemektedir.

3.2. Antiinflamatuvar Etki

Propolisin en önemli biyolojik özelliklerinden biri, inflamasyonu azaltıcı etki göstermesidir. Bu etki, flavonoidlerin inflamasyon sürecinde rol oynayan siklooksijenaz-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) enziminin üretimini azaltması ve nükleer faktör kappa B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) adlı sinyal yolunu baskılamasıyla ilişkilidir. Kantrong ve arkadaşları (2023), Tay propolisinin insan dental pulpa hücrelerinde interlökin-1 beta (interleukin-1 β , IL-1 β) ile oluşturulan inflamasyonu anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Çalışmada, propolis uygulamasının COX-2 düzeylerini ve inflamasyonla ilişkili bir mediyatör olan prostaglandin E2 (prostaglandin E2, PGE2) üretimini düşürdüğü; bu etkinin NF- κ B'nin hücre çekirdeğine geçişinin engellenmesiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Periodontal dokular üzerinde yapılan çalışmalar da bu etkiyi desteklemektedir. Jung ve arkadaşları (2024), propolis-mangosten içeren bir kompleksin gingival oluğa ait biyobelirteçlerde (IL-1 β , PGE2, MMP-8 ve MMP-9) anlamlı azalma sağladığını bildirmiştir. Bu bulgular, propolisin özellikle hafif

ve orta düzey gingival inflamasyonun yönetiminde tamamlayıcı bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

3.3. Antioksidan Etki

Propolis, yüksek antioksidan kapasitesi sayesinde oksidatif stresin rol oynadığı doku hasarı süreçlerinde koruyucu bir etki göstermektedir. Fenolik bileşiklerin serbest radikalleri nötralize etmesi, lipid peroksidasyonunu azaltması ve hücrel redoks dengesini koruması bu etkinin temelini oluşturmaktadır. Widjiastuti ve arkadaşları (2024), propolis ile zenginleştirilmiş kalsiyum hidroksit uygulamasının dental pulpada malondialdehit (MDA) düzeylerini azalttığını ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini artırdığını bildirmiştir.

Benzer şekilde, radyoterapiye bağlı oral mukozitiste yapılan bir çalışmada, sistemik propolis uygulamasının inflamatuvar biyobelirteçleri azaltarak mukozal hasarı hafiflettiği gösterilmiştir (Avcı ve ark., 2022). Bu bulgular, propolisin diş hekimliği pratiğinde oksidatif stresle ilişkili durumlarda destekleyici bir ajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

3.4. Rejeneratif Etkiler ve Hücrel Yenilenme

Son yıllarda yapılan çalışmalar, propolisin yalnızca enfeksiyon ve inflamasyonu baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda hücrel yenilenme ve doku rejenerasyonunu destekleyebileceğini göstermektedir. Propolis ekstraktlarının hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve kollajen sentezini artırdığı bildirilmiştir. Park ve arkadaşları (2024), Çin propolisi ekstraktlarının dental pulpa kök hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon kapasitesini artırdığını ve TNF- α ekspresyonunu azalttığını rapor etmiştir.

Biyomateryal alanındaki deneysel çalışmalar, propolis içeren hidrojel ve kompozit yapıların fibroblast canlılığını artırabildiğini ve yara iyileşmesini destekleyebildiğini göstermektedir. Bu bulgular, propolisin rejeneratif diş hekimliği ve mukozal tedavilerde potansiyel bir biyomateryal bileşeni olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

3.5. Antifungal ve Antiviral Etkiler

Propolis, antibakteriyel etkilerinin yanı sıra antifungal ve antiviral özellikler de sergileyen çok yönlü bir doğal üründür. Güncel çalışmalar, özellikle *Candida* türleri üzerinde propolisin fenolik bileşenlerine bağlı olarak hücre membranı bütünlüğünü bozduğunu ve hücrel hasarı artırdığını göstermektedir. Ayrıca in vitro veriler, propolisin herpes simpleks virüsü ve influenza virüsü gibi çeşitli viral ajanlara karşı inhibitör etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu bulguların büyük ölçüde deneysel düzeyde olduğu ve klinik

uygulamalar açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Ayad ve ark., 2025; Rana ve ark., 2025).

4. Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Mevcut çalışmalar, propolisin diş hekimliğinde kullanım alanlarının oldukça geniş olduğunu göstermektedir. Diş macunları, ağız gargaraları, jeller, vernikler ile bazı restoratif ve endodontik materyallerin formülasyonlarında propolise yer verildiği bildirilmektedir. Barboza ve arkadaşları (2021), propolis özütlerinin insan ağız sağlığı açısından potansiyel farmakolojik ajanlar olarak değerlendirildiğini ve dental ürün geliştirme süreçlerinde giderek artan bir ilgiyle araştırıldığını vurgulamaktadır.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, propolisin doğal, biyouyumlu ve çok yönlü yapısı sayesinde diş hekimliğinin farklı disiplinlerinde önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Hem laboratuvar temelli çalışmalar hem de klinik bulgular, propolisin gelecekte dental tedavilerde ve oral bakım ürünlerinde daha yaygın biçimde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

4.1. Mukozal Hastalıklarda Propolisin Kullanımı

Ağız mukozası; travma, stres, sistemik hastalıklar ve uygulanan tedavilere karşı oldukça hassas bir yapı olup, bu nedenle mukozal hastalıklar klinik pratikte sık karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır. Son yıllarda propolise yönelik artan bilimsel ilgi, bu doğal ürünün oral mukoza üzerindeki biyolojik etkilerinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Mevcut literatür, propolisin mukozal iyileşme süreçlerine anlamlı katkılar sağlayabildiğini göstermektedir.

4.1.1. Rekürrent Aftöz Stomatitte Propolis

Rekürrent aftöz stomatit, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık nedeniyle hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde düşüren yaygın bir oral mukozal hastalıktır. Bu alandaki güncel ve güçlü kanıtlardan biri, Roberts ve arkadaşlarının (2024) yayımladığı sistematik derlemedir. Derlemeye dahil edilen randomize kontrollü çalışmaların çoğunda topikal, bir kısmında ise sistemik propolis uygulamaları değerlendirilmiştir. Bulgular, propolisin ülser ağrısını anlamlı düzeyde azalttığını, iyileşme süresini kısalttığını ve inflamasyonu hafiflettiğini göstermektedir. Ağrının azalmasına paralel olarak hastaların konuşma, beslenme ve günlük aktivitelerinde dolaylı bir iyileşme sağlandığı bildirilmektedir.

4.1.2. Radyoterapiye Bağlı Oral Mukozitte Propolis

Baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası gelişen oral mukozit, tedavi sürecini olumsuz etkileyen önemli bir yan etkidir. Avcı ve arkadaşlarının (2022) deneysel çalışmasında, sistemik propolis uygulanan ratlarda mukozal

hasarın daha hafif seyrettiği, oral mukozit indeks skorlarının düştüğü ve IL-6, TNF- α ve MPO gibi inflamatuvar belirteçlerin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca artan dozlarla birlikte koruyucu etkinin güçlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, propolisin inflamasyonu hücresele düzeyde baskılayarak mukozal hasarı azaltabildiğini düşündürmektedir.

4.1.3. Radyoterapi Sonrası Tükürük Bezleri ve Dolaylı Mukozal Destek

Radyoterapi sonrası tükürük bezlerinin zarar görmesi, ağız kuruluğu ve buna bağlı mukozal kırılganlık riskini artırmaktadır. Erdim ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında, propolis uygulanan gruplarda oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı, antioksidan savunma mekanizmalarının güçlendiği ve tükürük sekresyonunda rol oynayan AQP-1 ve AQP-5 ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Bu etkilerin, mukozanın günlük travmalara karşı direncini artırarak dolaylı bir koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir.

4.1.4. Cerrahi Sonrası Mukozal İyileşme

Serbest dişeti grefti sonrası palatal bölgede görülen ağrı ve gecikmiş iyileşme, klinik açıdan önemli bir sorundur. Jankowski ve arkadaşlarının (2024) yayımladığı sistematik derlemede, palatal bölgenin korunmasına yönelik yöntemler değerlendirilmiş ve doğal ajanlar arasında propolise de yer verilmiştir. Bazı klinik ve deneysel çalışmalarda propolis uygulamasının daha düzenli iyileşme, daha düşük ağrı skorları ve daha iyi epitelizeasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, yöntemsel heterojenite nedeniyle bu bulguların kesin kanıt olarak yorumlanmaması gerektiği vurgulanmıştır.

4.1.5. Doku Onarımında Propolis İçeren Hidrojeller

Propolisin klasik çözelti ve jel formlarının yanı sıra, modern biyomateryal uygulamalarında kullanımı da giderek artmaktadır. Propolis içeren hidrojellerin in vitro ortamda antibakteriyel ve antioksidan aktivite sergilediği, bu özelliklerin yara iyileşmesi sürecinde enfeksiyon kontrolü ve oksidatif stresin azaltılması açısından önemli olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu hidrojellerin biyouyumlu yapıları ve yüksek su tutma kapasiteleri sayesinde aktif yara örtüsü olarak potansiyel kullanım sunduğu vurgulanmaktadır (Ferreira ve ark., 2024). Hücresele düzeyde elde edilen bu bulgular, gelecekte mukozal tedavilerde propolis içeren biyomateryallerin daha kapsamlı biçimde araştırılabileceğini göstermektedir.

4.2. Restoratif Diş Hekimliğinde Propolis

Doğal biyomateryallere yönelik ilgi son yıllarda belirgin biçimde artmış olup, propolis restoratif diş hekimliği alanında dikkat çekici sonuçlar sunmaya başlamıştır. Mevcut çalışmalar, propolisin dentin hipersensitivitesinde, dentin

adezyonunda, kavite dezenfeksiyonunda ve pulpaya yakın restorasyonlarda biyolojik ve fonksiyonel avantajlar sağlayabileceğini göstermektedir.

4.2.1. Dentin Hassasiyetinde Propolis

Dentin hassasiyeti, açık dentin tübüllerinde meydana gelen sıvı hareketine bağlı olarak gelişen ve klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Propolisin bu alandaki temel etkisi, dentin tübüllerini tıkayıcı özelliği ile ilişkilidir.

Chen ve arkadaşları (2015), Brezilya kırmızı propolisinin sitrik asitle açılmış dentin tübüllerini, Novamin (sodyum kalsiyum fosfosilikat) ve arginin-kalsiyum karbonat içeren ajanlara kıyasla daha etkin şekilde tıkadığını taramalı elektron mikroskobu ile göstermiştir.

4.2.2. Dentin Adezyonunda Propolis

Adeziv sistemlerin uzun dönem başarısı, hibrit tabakanın stabilitesi ve suya karşı direnci ile doğrudan ilişkilidir. Propolisin dentin adezyonundaki etkilerini inceleyen çalışmalarda, propolis içeren adezivlerin su geçirgenliğini azalttığı, böylece daha suya dayanıklı ve stabil bir hibrit tabaka oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir.

Rocha ve arkadaşları (2024), propolis ilavesi yapılan tek şişe adeziv sistemlerin su permeabilitesini azalttığını ve polimerizasyon sürecini olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Porto ve arkadaşları (2021) ise Brezilya kırmızı propolisi ve polifenollerin, hibrit tabakada hidrolitik degradasyonu azaltarak bağlanma dayanıklılığını uzun vadede koruyabildiğini göstermiştir.

Propolis, adeziv sistemlere doğrudan eklenmesinin yanı sıra, adeziv öncesi dentin yüzeyine uygulanarak da kullanılabilir. Romano ve arkadaşları (2023), %10'luk propolis çözeltisi ile 1 dakikalık ön işlem uygulanan gruplarda hem sağlam hem de erimiş dentinde bağlanma dayanımının en yüksek seviyede olduğunu ve bu etkinin 6 aylık depolama sonrasında da korunduğunu bildirmiştir. Özellikle asitli içecek tüketimi veya gastroözofageal reflüye bağlı dentin erozyonu bulunan hastalarda, propolisin adeziv öncesi kısa süreli bir ön işlem olarak uygulanması uzun dönem adezyon başarısını artırabilir.

4.2.3. Pulpaya Yakın Restorasyonlarda Propolis

Propolisin yalnızca mekanik bir bariyer oluşturmakla kalmayıp, biyolojik yanıtı da destekleyebildiği bildirilmektedir. Hayvan deneylerine dayanan bir çalışmada, kalsiyum hidroksit ile birlikte propolis uygulanan gruplarda bFGF ve BMP-4 gibi reparatif dentin oluşumunu tetikleyen büyüme faktörlerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Rahayu ve ark., 2024). Bu bulgular, derin çürüklerde veya pulpaya yakın kavite preparasyonlarında propolisin kalsiyum hidroksit ile

birlikte kullanılmasının sekonder dentin oluşumunu destekleyebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu verilerin şu aşamada hayvan çalışmalarıyla sınırlı olduğu ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

4.2.4. Cam İyonomer Simanlar ve Propolis

Son yıllarda propolisin cam iyonomer simanlara eklenmesine yönelik çalışmalar da dikkat çekmektedir. Elmenshaw ve arkadaşları (2024), geleneksel ve rezin modifiye cam iyonomer simanlara %10 ve %25 oranında etanolik propolis ekstraktı eklemiş ve antibakteriyel etkinin belirgin biçimde arttığını bildirmiştir. Özellikle %25 propolis içeren gruplarda *Streptococcus mutans*'a karşı en geniş inhibisyon zonları gözlenmiştir.

Benzer şekilde Panahandeh ve arkadaşları (2021), propolis ilavesinin rezin modifiye cam iyonomer simanların mekanik ve antimikrobiyal özelliklerini etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular, yüksek propolis konsantrasyonlarının sekonder çürük riskini azaltma potansiyeline sahip olmakla birlikte, restorasyonun adezyon gücünü zayıflatabileceğini ve bu nedenle uygun konsantrasyon seçiminin büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

4.2.5. Kavite Dezenfeksiyonunda Propolis

Propolis, kavite dezenfeksiyonunda da potansiyel faydaları nedeniyle araştırılmaktadır. Yuan ve arkadaşları (2022), Çin poplar propolisinin *Streptococcus mutans* biyofilmleri üzerinde belirgin antibiyofilm aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca Zulhendri ve arkadaşlarının (2021) derlemesi, propolisin çürük oluşumunun önlenmesinde umut vadeden bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Minimal invaziv diş hekimliği uygulamalarından biri olan atraumatik restoratif teknik sonrası kavite dezenfeksiyonunda da propolisin etkili olduğu gösterilmiştir. Prabhakar ve arkadaşları (2015), propolis ile yapılan kavite dezenfeksiyonunun mikrobiyal kolonizasyonu anlamlı şekilde azalttığını rapor etmiştir. Ayrıca pulpayı korumaya yönelik olarak propolis içeren biyoadeziv sistemler ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösteren propolis içeren nanohidroksiapatitlerin geliştirildiği de bildirilmiştir.

4.3. Endodontide Propolisin Kullanımı

Endodontik tedaviler, kök kanal sisteminin etkin biçimde dezenfekte edilmesi ve yeniden enfeksiyonun önlenmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla klinik pratikte sodyum hipoklorit (NaOCl), klorheksidin, kalsiyum hidroksit [Ca(OH)₂] ve Mineral Trioxide Aggregate (MTA) gibi materyaller yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar yüksek antimikrobiyal ve biyolojik etkinlikleriyle

öne çıkmakla birlikte; sitotoksiste, doku irritasyonu, uzun sertleşme süresi ve renklenme eğilimi gibi çeşitli dezavantajlara da sahiptir.

Son yıllarda endodontik tedavilerde biyolojik kökenli ve daha biyouyumlu ajanlara yönelik ilgi artmış; bu bağlamda propolis, doğal antimikrobiyal yapısı ve zengin biyolojik bileşenleri nedeniyle potansiyel bir alternatif veya destekleyici ajan olarak değerlendirilmiştir. Bitkisel reçineler, uçucu yağlar, balmumu ve çeşitli organik bileşenlerden oluşan propolis; özellikle flavonoidler ve fenolik bileşikler bakımından zengindir ve bu bileşenlerin antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler sergilediği bildirilmiştir (Aldosari ve ark., 2025).

Bu biyolojik özellikler, propolisi hem klasik endodontik materyallere destekleyici hem de belirli durumlarda potansiyel bir alternatif ajan hâline getirmiştir.

4.3.1. Hücresel Yanıt ve Rejeneratif Potansiyel

Endodontik materyallerin biyolojik başarısı, çevre dokularda oluşturdukları hücresel yanıt ile doğrudan ilişkilidir. Kantrong ve arkadaşları (2023), Tay propolisinin IL-1 β ile uyarılmış insan dental pulpa hücrelerinde belirgin bir antiinflamatuvar etki oluşturduğunu; COX-2 ekspresyonunu azalttığını ve buna bağlı olarak artmış PGE₂ düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir. Bu etkinin, inflamasyonun ana düzenleyicilerinden biri olan NF- κ B (p50/p65) yollarının inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Park ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan bir çalışmada ise, Çin propolisi ekstraktlarının dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) proliferasyon ve migrasyon kapasitesini artırdığı ve TNF- α ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular, propolisin rejeneratif endodonti açısından biyouyumlu ve doku yenilenmesini destekleyen bir materyal olabileceğini göstermektedir.

4.3.2. Rejeneratif Endodontide Propolis

Rejeneratif endodontik yaklaşımlar, kök kanal sisteminde canlı doku oluşumunu teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Bhavsar ve arkadaşları (2025), Morinda citrifolia ve propolis kombinasyonunu klasik antibiyotik pat (metronidazol + siprofloksasin) ile karşılaştırmış; bakteriyel eliminasyonda benzer etkinlik sağlanmasına rağmen propolis grubunda renklenme veya antibiyotik direnci gelişmediğini bildirmiştir. Bu bulgular, propolisin rejeneratif endodontide doğal ve antibiyotiksiz bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

4.3.3. MTA ile İlişkili Değerlendirme

MTA, günümüzde vital pulpa tedavileri, perforasyon onarımı, apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik uygulamalarda en yaygın kullanılan biyomateriyallerden biridir. Bununla birlikte, yüksek maliyeti, uzun sertleşme süresi ve renklenme eğilimi, yeni biyolojik alternatiflere yönelik araştırmaları artırmıştır.

Propolis; antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde dental dokularda biyolojik iyileşmeyi destekleyebilen doğal bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Widjastuti ve arkadaşları (2024) ile Park ve arkadaşlarının (2024) bulguları, propolisin biyolojik olarak uyumlu olduğunu ve doku onarımını destekleyebileceğini göstermektedir. Ancak mevcut literatürde propolis ile MTA'nın doğrudan karşılaştırıldığı yeterli sayıda klinik çalışma bulunmadığından, propolisin MTA'ya eşdeğer bir materyal olduğu yönünde kesin bir kanıt mevcut değildir.

4.3.4. Pedodontik Endodontide Propolis

Propolisin en umut verici klinik kullanım alanlarından biri, süt dişlerinin endodontik tedavileridir. Singh ve arkadaşlarının (2025) randomize klinik çalışmasında, ZnO–Propolis, ZnO–Eugenol (ZOE) ve Endoflas materyalleri karşılaştırılmış; 9 aylık takipte başarı oranları sırasıyla %100, %85 ve %95 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, ZnO–Propolis karışımının ZOE'ye kıyasla daha biyouyumlu ve daha yüksek klinik başarı oranına sahip olabileceğini göstermektedir.

Primer molar pulpotomilerinde propolisin etkinliğini değerlendiren bir klinik çalışmada, %15 propolis tentürü MTA ile karşılaştırılmış; 12 aylık takip sonunda MTA için %94,4, propolis için %88,9 başarı oranı bildirilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve propolisin MTA'ya yakın klinik performans gösterebileceği belirtilmiştir (Madan ve ark., 2020).

Refaay ve arkadaşlarının (2025) in vitro çalışmasında ise, %11 sulu propolis ekstraktı ile %2,5 NaOCl karşılaştırılmış; her iki irrigantın *E. faecalis* biyofilmini anlamlı biçimde azalttığı, ancak NaOCl'nin antibakteriyel etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, propolisin biyouyumlu bir irrigant alternatifi olabileceğini, ancak NaOCl kadar güçlü bir antibakteriyel etki göstermediğini ortaya koymaktadır.

4.4. Ortodontide Propolis Kullanımı

Ortodontik tedavi süresince sabit apareylerin varlığı, dental plağın retansiyonunu artırmakta ve buna bağlı olarak gingival inflamasyon ve biyofilm birikimi riski yükselmektedir. Bu nedenle, ortodontik hastalarda konvansiyonel

ağız hijyeni uygulamalarını destekleyebilecek biyolojik ajanlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Bu bağlamda Silva ve arkadaşları (2024), %1 Brezilya kırmızı propolis içeren diş macununun ortodontik hastalarda biyolojik ve klinik etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada, 28 günlük kullanım sonunda propolis içeren diş macunu kullanan grupta plak indeksinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, antiinflamatuvar yanıtla ilişkili bir sitokin olan IL-10 düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir..

Pingueiro ve arkadaşları (2025) ise Brezilya kırmızı propolisin ortodontik bonding materyallerine antimikrobiyal katkı maddesi olarak eklenmesini değerlendirmiştir. Çalışma sonuçları, propolis ilavesinin *Streptococcus mutans* üzerinde belirgin inhibitör etki sağladığını ve biyofilm oluşumuna karşı ek bir koruyucu potansiyel sunduğunu ortaya koymuştur.

4.5. Pedodontide Propolis Kullanımı

Çocuk hastalarda kimyasal ajanların yan etki potansiyeli göz önüne alındığında, doğal ve iyi tolere edilebilen biyolojik ajanlara yönelik arayışlar önem kazanmaktadır.

Bu kapsamda Kodgi ve arkadaşları (2024), erken çocukluk çağı çürüğü (S-ECC) bulunan 3–5 yaş arası çocuklardan elde edilen örneklerde %10 propolis ile %0.2 klorheksidinin antimikrobiyal etkinliğini karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçları, her iki ajanın da *Streptococcus mutans* ve *Candida albicans* üzerinde inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Klorheksidin daha geniş inhibisyon zonları oluşturmaya rağmen propolisin tüm izolatlarda tutarlı bir antimikrobiyal etki sergilediği vurgulanmıştır. Çalışmada, propolisin antimikrobiyal etkinliğinin klorheksidine kıyasla daha düşük olduğu gösterilmekle birlikte, daha sınırlı yan etki profili nedeniyle çocuklarda uzun dönem kullanım için doğal bir alternatif olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir.

Propolisin pedodontideki bir diğer önemli potansiyel kullanım alanı, travmatik diş yaralanmalarıdır. Sahoo ve arkadaşları (2024), avülse dişlerde periodontal ligament (PDL) hücre canlılığını değerlendirdikleri çalışmalarında; propolis, aloe vera jeli, noni ve nar suyunu doğal saklama ortamları olarak karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçlarına göre propolis, değerlendirilen ortamlar arasında en yüksek PDL hücre canlılığını sağlamıştır. Propolisin fizyolojik aralığa yakın pH (7.6) ve osmolalite (348 mOsm/kg) değerlerine sahip olması, hücre canlılığını destekleyen temel faktörler arasında gösterilmiştir.

Mevcut bulgular, propolisin pediatrik diş hekimliğinde çürük önleme, antimikrobiyal kontrol ve travmatik diş yaralanmalarında doku canlılığının

korunması açısından önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Ancak çocuklarda optimal kullanım koşullarının belirlenmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.6. Periodontolojide Propolis Kullanımı

Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, propolisin periodontal hastalıkların yönetiminde destekleyici bir ajan olarak potansiyel faydalar sunabileceğini göstermektedir. Gingivitis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, propolisli gargaların gingival indeks değerlerini anlamlı düzeyde azalttığı, ancak plak kontrolü üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (Kiani ve ark., 2022). Benzer şekilde, Gunjal ve Pateel'in (2024) randomize kontrollü çalışmasında propolisli gargaranın plak ve gingival indeksler açısından %0.2 klorheksidin ile benzer klinik etki gösterdiği, ancak tolerabilite ve uzun dönem yan etkilerin değerlendirilmediği belirtilmiştir.

Periodontitisli bireylerde yapılan çalışmalar, mekanik periodontal tedaviye eklenen propolisli ürünlerin klinik parametreler üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Waqar ve arkadaşları (2024), scaling ve root planing sonrası propolisli gargara kullanımının plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama ve cep derinliği gibi parametrelerde iyileşme sağladığını, ancak klorheksidine üstünlük göstermediğini bildirmiştir. Destek periodontal tedavi dönemindeki hastalarda yapılan güncel bir çalışmada ise propolisli diş macununun cep derinliğinde azalma sağladığı, ancak kanama ve mikrobiyal parametreler üzerinde sınırlı etki gösterdiği rapor edilmiştir (Takeuchi-Hatanaka ve ark., 2025).

Biyolojik düzeyde yapılan araştırmalar, propolisin inflamatuvar yanıtı modüle edebildiğini göstermektedir. Jung ve arkadaşları (2024), propolis–mangosten ekstraktı kompleksinin gingival oluşu sıvısında inflamasyonla ilişkili biyobelirteçleri azalttığını, ancak klinik parametrelerde anlamlı fark oluşturmadığını bildirmiştir. Deneysel modellerde ise yeşil propolis ekstraktlarının proinflamatuvar sitokinleri azalttığı ve epitel yanıtını desteklediği gösterilmiş; ancak bu bulguların klinik uygulamalara doğrudan genellenemeyeceği vurgulanmıştır (Furukawa ve ark., 2021).

Son olarak, Ballouk ve arkadaşlarının (2025) sistematik derlemesinde propolis içeren ürünlerin gingivitis ve periodontitis yönetiminde bazı klinik iyileşmeler sağlayabildiği belirtilmiş; ancak mevcut çalışmaların heterojenliği ve kanıt kalitesinin sınırlı olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle propolisin periodontal tedavide klorheksidine eşdeğer ya da üstün bir alternatif olarak değerlendirilebilmesi için daha yüksek kalitede, uzun dönemli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

5. Sonuç

Mevcut alışmalar, propolisin antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve doku iyileşmesini destekleyici özellikleri sayesinde diş hekimliğinde farklı alanlarda destekleyici bir biyolojik ajan olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte, klinik kanıtların büyük ölçüde kısa süreli ve deneysel verilere dayanması, propolisin rutin kullanımı konusunda temkinli bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

6. Gelecek Perspektifi

Gelecekte yapılacak yüksek kaliteli klinik çalışmaların, propolisin farklı formülasyonlarının etkinliğini, güvenilirliğini ve uzun dönem sonuçlarını ortaya koyması gerekmektedir. Standartlaştırılmış rnler ve rejeneratif yaklaşımlarla kombine uygulamalar, propolisin diş hekimliğinde bilimsel temelli bir tamamlayıcı ajan olarak konumlandırılmasına katkı sağlayabilir

Kaynakça

- Aldosari, A. Y., Aljared, A. M., Alqurshy, H. S., et al. (2025). *The clinical effectiveness of propolis on the endodontic treatment of permanent teeth: A systematic review of randomized clinical trials and updates*. Cureus, 17(1), e77430. <https://doi.org/10.7759/cureus.77430>
- Alsarayrah, N. A., Mohamed, R., & Omar, E. A. (2025). *Stingless bee propolis: A comprehensive review of chemical constituents and health efficacy*. Natural Products and Bioprospecting, 15, Article 61. <https://doi.org/10.1007/s13659-025-00545-4>
- Avci, G. G., Erdim, I., Ozmen, Z. C., Gevrek, F., Colak, S., Demirsoy, M. S., & Bozkurt, H. (2022). *The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 279(2), 1043–1052. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07159-9>
- Ayad, A. S., Benchaabane, S., Daas, T., Smagghe, G., & Loucif-Ayad, W. (2025). *Propolis stands out as a multifaceted natural product: Meta-analysis on its sources, bioactivities, applications, and future perspectives*. Life, 15, 764. <https://doi.org/10.3390/life15050764>
- Ballouk, M. A.-H., Altinawi, M., Al-Kafri, A., Zeitounlouian, T. S., & Fudalej, P. S. (2025). *Propolis mouthwashes efficacy in managing gingivitis and periodontitis: A systematic review of the latest findings*. BDJ Open, 11(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41405-025-00294-z>
- Barboza, A. da S., Aitken-Saavedra, J. P., Ferreira, M. L., Aranha, A. M. F., & Lund, R. G. (2021). *Are propolis extracts potential pharmacological agents in human oral health? A scoping review and technology prospecting*. Journal of Ethnopharmacology, 271, 113846. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113846>
- Beserra, F. P., Gushiken, L. F. S., Hussni, M. F., Ribeiro, V. P., Bonamin, F., Jackson, C. J., Pellizzon, C. H., & Bastos, J. K. (2021). *Artepillin C as an outstanding phenolic compound of Brazilian green propolis for disease treatment: A review on pharmacological aspects*. Phytotherapy Research, 35(5), 2274–2286. <https://doi.org/10.1002/ptr.6875>
- Bhavsar, B. A., Jain, V., Kumari, A., Shukla, P., Pandya, R., Kumar, M. R., & Singh, S. (2025). *Evaluate the antimicrobial properties of Double Antibiotic Paste (DAP) and Morinda citrifolia and propolis paste (MCP) used in regenerative endodontics*. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, S703–S705. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1988_24
- Chen, C. L., Parolia, A., Pau, A., & Porto, I. C. C. de M. (2015). *Comparative evaluation of the effectiveness of desensitizing agents in dentine tubule*

- occlusion using scanning electron microscopy*. Australian Dental Journal, 60(1), 65–72. <https://doi.org/10.1111/adj.12275>
- Elmenshawy, M. Z., El-Haliem, H. A., Mowafy, A. M., & Hamama, H. H. (2024). *Effect of ethanolic extract of propolis on antibacterial and microshear bond strength of glass-ionomer restorations to dentin*. Heliyon, 10, e23710. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23710>
- Erdim, I., Colak, S., Demirsoy, M. S., Avci, G. G., Gevrek, F., & Ozmen, Z. C. (2024). *Effect of propolis on salivary glands after radiotherapy*. Journal of Craniofacial Surgery, 35(7), 2172–2176. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000010247>
- Ferreira, L. M. de M. C., Cruz, N. F. da, Lynch, D. G., Costa, P. F. da, Salgado, C. G., Silva-Júnior, J. O. C., Rossi, A., & Ribeiro-Costa, R. M. (2024). *Hydrogel containing propolis: Physical characterization and evaluation of biological activities for potential use in the treatment of skin lesions*. Pharmaceuticals, 17(10), 1400. <https://doi.org/10.3390/ph17101400>
- Furukawa, M., Wang, J., Kurosawa, M., Ogiso, N., Shikama, Y., Kanekura, T., & Matsushita, K. (2021). *Effect of green propolis extracts on experimental aged gingival irritation in vivo and in vitro*. Journal of Oral Biosciences, 63(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.job.2020.12.003>
- Gunjal, S., & Pateel, D. G. S. (2024). *Comparative effectiveness of propolis with chlorhexidine mouthwash on gingivitis: A randomized controlled clinical study*. BMC Complementary Medicine and Therapies, 24(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04456-8>
- Jankowski, T., Jankowska, A., Palczewska-Komsa, M., Jedliński, M., Kazimierczak, W., & Janiszewska-Olszowska, J. (2024). *Patient experience and wound healing outcomes using different palatal protection methods after free gingival grafts: A systematic review*. Journal of Functional Biomaterials, 15(12), 360. <https://doi.org/10.3390/jfb15120360>
- Jung, J.-S., Choi, G.-H., Lee, H., Ko, Y., & Ji, S. (2024). *The clinical effect of a propolis and mangosteen extract complex in subjects with gingivitis: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial*. Nutrients, 16(17), 3000. <https://doi.org/10.3390/nu16173000>
- Kantrong, N., Kumtawee, J., Damrongrungruang, T., Puasiri, S., Makeudom, A., Krisanaprakornkit, S., & Chailertvanitkul, P. (2023). *An in vitro anti-inflammatory effect of Thai propolis in human dental pulp cells*. Journal of Applied Oral Science, 31, e20230006. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2023-0006>
- Kiani, S., Birang, R., & Jamshidian, N. (2021). *Effect of propolis mouthwash on clinical periodontal parameters in patients with gingivitis: A double-blinded*

- randomized clinical trial*. International Journal of Dental Hygiene, 19, 408–415. <https://doi.org/10.1111/idh.12550>
- Kodgi, V., Shetty, P., Thimmaiah, C., Thomas, N. A., Vergis, B. A., & Shetty, K. (2024). *Comparative assessment of antimicrobial activity of propolis and chlorhexidine on salivary isolates of Candida albicans and Streptococcus mutans in children with severe early childhood caries: An in vitro study*. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 17(5), 591–595. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2875>
- Kolaylı, S., Kara, Y., & Can, Z. (2020). Comparative study of some commercial propolis extract with new prepared ethanolic propolis extract. *Bee Studies*, 12(2), 27–30. <https://doi.org/10.51458/BSTD.2021.5>
- Madan, K., Baliga, S., Deulkar, P., Thosar, N., Rath, N., Deshpande, M., & Bane, S. (2020). *A comparative evaluation between propolis and mineral trioxide aggregate as pulpotomy medicaments in primary molars*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 9(15). <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/273>
- Martinotti, S., Bonsignore, G., & Ranzato, E. (2025). *Propolis: A natural substance with multifaceted properties and activities*. International Journal of Molecular Sciences, 26(4), 1519. <https://doi.org/10.3390/ijms26041519>
- Oliveira, L. D. de, Carvalho, L. S. de, Xavier, A. C. C., Oliveira, F. E. de, Leão, M. V. P., Diamantino, M. G. G., Khoury, R. D., Valera, M. C., Carvalho, C. A. T., & Abu Hasna, A. (2024). *In vitro evaluation of sodium hypochlorite, chlorhexidine, propolis, and calcium hydroxide effect on lipoteichoic-acid-induced proinflammatory cytokines production*. Dentistry Journal, 12(9), 286. <https://doi.org/10.3390/dj12090286>
- Panahandeh, N., Adinehlou, F., Sheikh-Al-Eslamian, S. M., & Torabzadeh, H. (2021). *Extract of propolis on resin-modified glass ionomer cement: Effect on mechanical and antimicrobial properties and dentin bonding strength*. International Journal of Biomaterials, 2021, 5597837. <https://doi.org/10.1155/2021/5597837>
- Park, H. B., Dinh, Y., Yesares Rubi, P., Gibbs, J. L., & Michot, B. (2024). *Effects of aqueous and ethanolic extracts of Chinese propolis on dental pulp stem cell viability, migration, and cytokine expression*. PeerJ, 12, e18742. <https://doi.org/10.7717/peerj.18742>
- Pingueiro, J. M. S., Feres, M. F. N., Vaz-Monteiro, C. C. M., Vieira-Silva, H. K., Vargas, G. Q., Malavazi, L. M., Rosalen, P. L., Shibli, J. A., Roscoe, M. G., & Bueno-Silva, B. (2025). *Brazilian red propolis as a potential antimicrobial additive in orthodontic primers*. Brazilian Dental Journal, 36, e246036. <https://doi.org/10.1590/0103-644020256036>

- Porto, I. C. C. de M., Rocha, A. B. de B., Ferreira, I. I. S., Barros, B. M. de, Ávila, E. C., Silva, M. C. da, ... Freitas, J. D. de. (2021). *Polyphenols and Brazilian red propolis incorporated into a total-etching adhesive system help in maintaining bonding durability*. *Heliyon*, 7(2), e06237. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06237>
- Prabhakar, A. R., Karuna, Y. M., Yavagal, C., & Deepak, B. M. (2015). *Cavity disinfection in minimally invasive dentistry – Comparative evaluation of Aloe vera and propolis: A randomized clinical trial*. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(Suppl 1), S24–S31. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.152933>
- Rahayu, R. P., Pribadi, N., Widjiastuti, I., & Nugrahani, N. A. (2024). Improvement of dentin growth parameters (beta-catenin, bFGF, CD105, and BMP4) with propolis as adjuvant in dental caries treatment. *European Journal of Dentistry*. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791939>
- Rana, A., Malik, A., & Sobti, R. C. (2025). Anti-bacterial properties of propolis: A comprehensive review. *Current Microbiology*, 82(10), 479. <https://doi.org/10.1007/s00284-025-04456-y>
- Refaay, M., Almonakel, M. B., Alsalameh, S., Hawary, I., & Tolibah, Y. A. (2025). *The effectiveness of aqueous propolis extract in reducing the Enterococcus faecalis count in primary teeth: An in vitro study*. *International Journal of Dentistry*, 2025, 7629615. <https://doi.org/10.1155/ijod/7629615>
- Roberts, T., Kallon, I. I., & Schoonees, A. (2024). *Efficacy and safety of propolis for treating recurrent aphthous stomatitis (RAS): A systematic review and meta-analysis*. *Dentistry Journal*, 12(1), 13. <https://doi.org/10.3390/dj12010013>
- Rocha, L. S. da, Oliveira, D. F. de, Lima, C. L. V. de, Nascimento, T. G. do, Freitas, J. D. de, Freitas, J. M. D. de, & Porto, I. C. C. de M. (2024). *Effect of propolis added to single-bottle adhesives on water permeation through the hybrid layer*. *European Journal of Oral Sciences*, 132(6), e13023. <https://doi.org/10.1111/eos.13023>
- Romano, L. K., Soares, E. J., Amorim, A. A., Vivanco, R. G., & Pires-de-Souza, F. de C. P. (2024). *Effect of natural agents on the bond strength to eroded dentin*. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 36(5), 770–777. <https://doi.org/10.1111/jerd.13172>
- Sahoo, S. K., Vempalli, S., Awinashe, M., Shah, S. A., Salama, M. T., Abraham, S., ... Ghosh, S. (2024). *Evaluation of propolis, Aloe vera gel, noni, pomegranate juice natural storage medium for management of avulsed teeth*. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 4), S3592–S3594. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1137_24
- Silva, M. do A., Valadas, L. A. R., Oliveira, G. A. L. de, Rodrigues Neto, E. M., Alencar Júnior, E. A. de, Lobo, P. L. D., Baptista, G. R. (2024). *Biomarkers of orthodontic patients after use of 1% Brazilian red propolis toothpaste: A*

randomized clinical study. Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry, 14(3), 218–224. https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_120_23

- Singh, S., Saxena, A., Khandelwal, V., & Verma, N. (2025). *Evaluation of zinc oxide–eugenol, zinc oxide–propolis and Endoflas as obturating materials in primary molar pulpectomies: A comparative study*. Indian Journal of Dental Research, 36(1), 54–59. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_76_23
- Takeuchi-Hatanaka, K., Ito, M., Hayashi, Y., Maruyama, H., Kono, H., Shinoda-Ito, Y., Omori, K., & Takashiba, S. (2025). *Clinical and microbiological effects of a propolis toothpaste in patients with periodontitis under supportive periodontal therapy: A randomized double-blind clinical trial*. Clinical Oral Investigations, 29(8), 379. <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06456-5>
- Waqar, S. M., Razi, A., Qureshi, S. S., Saher, F., Zaidi, S. J. A., & Kumar, C. (2024). *Comparative evaluation of propolis mouthwash with 0.2% chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in improving the periodontitis among perimenopausal women: A randomized controlled trial*. BMC Oral Health, 24(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03768-4>
- Widjiastuti, I., Kunarti, S., Ningtyas, E. K., Atikah, A. R., Basalamah, K. F., Puspita, A. E., ... Noor, T. N. E. b. T. A. (2024). *Propolis-enhanced calcium hydroxide combination for direct pulp capping: Impact on oxidative stress markers in Wistar rat teeth*. Iranian Endodontic Journal, 19(2), 99–104. <https://doi.org/10.22037/iej.v19i2.42269>
- Yuan, J., Yuan, W., Guo, Y., Wu, Q., Wang, F., & Xuan, H. (2022). *Anti-biofilm activities of Chinese poplar propolis essential oil against Streptococcus mutans*. Nutrients, 14(16), 3290. <https://doi.org/10.3390/nu14163290>
- Zulhendri, F., Felitti, R., Fearnley, J., & Ravaliala, M. (2021). *The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review*. Journal of Oral Biosciences, 63(1), 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.01.001>

BÖLÜM 18

Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Klinikteki Kullanımları

Eda Yılmaz¹ & Ayşe Bozkurt²

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 0000-0002-1632-8348

² Dr. Öğretim Üyesi, Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 0000-0003-1551-949X

1. Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Kalp Hastalıklarında Kullanım Alanları

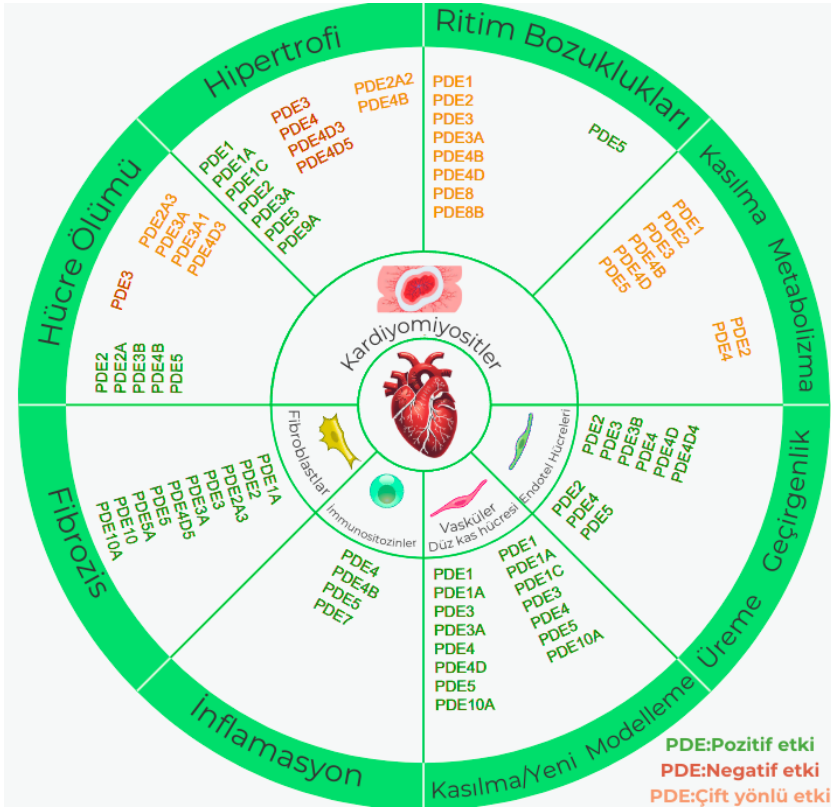
Kalp, her bir sistol ve diyastol fazında gerçekleştirdiği kasılma ve gevşeme döngüsü ile sistemik ve pulmoner dolaşıma kesintisiz olarak kan pompalayan hayati bir organdır. Bu mekanik aktivite, esas olarak hücre içi kalsiyum iyonlarının (Ca^{2+}) düzenlediği kardiyak uyarı-kontraksiyon eşleşmesi (excitation-contraction coupling, ECC) süreci aracılığıyla sağlanır [1].

Sinoatriyal düğümde yer alan pacemaker hücrelerinden kaynaklanan elektriksel uyarılar, kardiyomiyosit plazma membranının depolarizasyonunu tetikler. Bu depolarizasyon, voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarının (LTCC) açılmasına neden olur ve böylece miyositlere Ca^{2+} girişi ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) başlatılır. Hücreye giren bu Ca^{2+} akışı, sarkoplazmik retikulumda (SR) yer alan ryanodin reseptörleri (RyR2) üzerinden sekonder bir Ca^{2+} salınımını indükleyerek sitoplazmik Ca^{2+} seviyesini daha da artırır. Artan hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu, troponin C gibi miyofilament proteinlerine bağlanarak aktin ve miyozin filamentleri arasında çapraz köprü oluşumunu tetikler ve böylece kasılma başlatılır [2].

Kasılma sonrası gevşeme fazı, hücre içi Ca^{2+} düzeyinin düşmesiyle sağlanır. Bu süreçte Ca^{2+} , başta SERCA2a pompası aracılığıyla SR içine geri alınır ve kısmen de sodyum/kalsiyum değiştirici (NCX) mekanizması ile hücre dışına taşınır. Bu iyon hareketleri, sitoplazmik Ca^{2+} düzeylerinin fizyolojik eşik altına inmesini sağlayarak miyositin gevşemesine olanak tanır.

Kardiyak hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi ikinci haberciler, yukarıda belirtilen iyon kanallarının ve taşıyıcıların aktivitesini düzenleyen anahtar sinyal molekülleridir. Fosfodiesteraz enzimleri, bu siklik nükleotidleri hidrolize ederek sinyalleme sürecini sınırlar ve düzenler. PDE inhibitörleri, özellikle PDE3 ve PDE4 gibi kardiyak olarak eksprese edilen izoformları hedef alarak cAMP düzeylerini artırır ve böylece pozitif inotropik ve lusitropik etkiler oluşturur. Artan cAMP, protein kinaz A (PKA) aktivasyonu yoluyla LTCC, RyR2 ve SERCA2a gibi kalsiyum düzenleyici proteinlerin fosforilasyonunu artırarak Ca^{2+} girişini, SR'den salınımını ve yeniden alımını kolaylaştırır. Bu durum, kardiyak kasılma gücünü artırmakta ve gevşeme süresini kısaltmaktadır. Bu nedenle, PDE inhibitörlerinin farmakolojik olarak kullanımı (**Şekil 1**), özellikle kalp yetmezliği gibi kontraktıl fonksiyonun bozulduğu durumlarda kardiyak performansı geçici olarak iyileştirmek amacıyla klinik uygulamada değerlidir. Ancak bu ilaçların uzun dönemli kullanımı, proaritmik etkiler ve miyosit hücre içi Ca^{2+} aşırı yüklenmesi nedeniyle dikkatli izlem gerektirmektedir [3].

Şekil 1: Kardiyovasküler Sistemde Fosfodiesterazların (PDE'lerin) Ekspresyonu ve Fonksiyonu



Bu çizim, farklı kardiyovasküler hücrelerde bireysel PDE izoformlarının ekspresyonunu vurgulamaktadır. Renkler, PDE izoformlarının kalp ve damar sistemindeki spesifik fonksiyonlarda pozitif, negatif veya çift yönlü rollerini göstermektedir.

VSMC, damar düz kas hücresi anlamına gelmektedir (vascular smooth muscle cell).

Bu fiğür, PDE'lerin hem hücre tipine özgü ifade edildiğini hem de bu ifadenin fonksiyonel sonuçlarının yönünün bağlamdan bağımsız olmadığını göstermektedir. PDE'ler; kardiyomiyositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi farklı hücre türlerinde farklı şekilde etkili olarak siklik nükleotit sinyalizasyonunun hassas düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar.

2. Pulmoner Hipertansiyon ve Vasküler Hastalıklarda PDE İnhibitörleri

PDE5, akciğer dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilmekte olup, özellikle pulmoner dolaşımı etkileyen hastalıkların tedavisinde farmakolojik açıdan cazip bir hedef oluşturmaktadır. Bu bağlamda, PDE5'in farmakolojik inhibisyonu, hücre içi cGMP düzeylerini artırmak suretiyle NO aracılı vazodilatasyonu

güçlendirir ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde (SMC'ler) antiproliferatif etkiler oluşturur. Klinik çalışmalarda sildenafilin, pulmoner hipertansiyon (PH) tedavisinde anlamlı yarar sağladığı gösterilmiştir. SUPER-2 çalışmasında, uzun süreli sildenafil kullanımının egzersiz kapasitesinde sağladığı iyileşmelerin üç yıl boyunca sürdüğü raporlanmıştır.

Sildenafil, 2005 yılında FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından, sınıf II ve III PH hastalarının uzun dönem tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, tadalafil de PH tedavisinde fiziksel performansı artırmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla klinik kullanıma girmiştir. Udenafil ile yürütülen FUEL çalışmasında, maksimal egzersizde oksijen tüketiminde anlamlı bir artış saptanmamakla birlikte, anaerobik eşik düzeyindeki egzersiz parametrelerinde olumlu gelişmeler kaydedilmiştir[4].

Pulmoner arter SMC'lerinde PDE1, PDE2 ve PDE3 izoenzimlerinin ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Bu enzimlerin inhibitörleri, PH'nın preklinal modellerinde terapötik etkinlik göstermiş ve söz konusu PDE alt gruplarının hedeflenmesi, PH için alternatif tedavi stratejileri geliştirilmesinde umut vadeden bir alan olarak öne çıkmıştır.

Öte yandan, inme dünya çapında önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Hem küçük damar hem de büyük arter kökenli inmelerde endotelial disfonksiyon önemli bir rol oynamaktadır. Endotelial cAMP ve cGMP sinyalleşmesinin düzenlenmesi, serebrovasküler olaylara karşı potansiyel bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Bu kapsamda PDE inhibitörlerinin, siklik nükleotid sinyal yollarını modüle ederek serebral endotelial fonksiyonu yeniden düzenleme potansiyeli mevcuttur [5].

Vinpocetine, non-selektif bir PDE1 inhibitörü olarak Avrupa'da demans ve inme tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. ABD'de ise vinpocetine, bilişsel fonksiyonları desteklemek ve inme sonrası iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla bir besin takviyesi olarak sunulmaktadır. Bu etkiler, vinpocetine'in hücre içi Ca^{2+} düzeylerini azaltması ve cGMP seviyelerini artırarak vazodilatasyonu teşvik etmesiyle ilişkilendirilmektedir.

PDE5A, endotel hücrelerinde kavelolarda lokalize bir izoenzim olup, NOS3 aktivitesini modüle ederek spinal kord stimülasyonuna bağlı vazodilatasyon mekanizmalarını kolaylaştırabilir. Bu durum, subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek serebral vazospazmin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel oluşturabilir [6].

PDE3 inhibitörlerinden cilostazol, preklinal çalışmalarda antiplatelet, vazodilatör ve antiproliferatif etkiler göstermiştir. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda cilostazol, tekrarlayan serebral

enfarktüslerin önlenmesinde etkin bulunmuştur. Aynı zamanda, cilostazolün klinik kullanımı; serebral vazospazm, koroner restenoz ve periferik arter hastalığı gibi çeşitli vasküler patolojileri kapsamaktadır. FDA, cilostazolü 1999 yılında aralıklı kladikasyo tedavisi için onaylamıştır. Ek olarak, inmenin sekonder önlenmesi, perkütan koroner girişimler ve stent restenozu gibi off-label kullanımları da yaygındır [7].

İntimal hiperplazi ve lümen darlığı, ateroskleroz ve anjiyoplasti sonrası restenoz gibi vasküler hastalıkların temel patofizyolojik süreçleridir. Bu çerçevede yapılan klinik çalışmalarda, cilostazolün aspirine kıyasla özellikle diyabetik hastalarda ve yüksek restenoz riski taşıyan bireylerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. CREST ve DECLARE-DIABETES çalışmaları, ilaç salınımlı stent sonrası restenoz riskini azaltma açısından cilostazolün faydasını ortaya koymuştur. Ayrıca, DAPC çalışması, cilostazolün karotid arter aterosklerozunun ilerlemesini yavaşlatmada aspirinle karşılaştırıldığında daha üstün olabileceğini göstermektedir. Ancak, cilostazol tedavisi bazı olgularda ciddi yan etkilere neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır [8].

Vinpocetine, non-selektif bir PDE1 inhibitörü olarak Avrupa'da demans ve inme tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. ABD'de ise vinpocetine, bilişsel fonksiyonları desteklemek ve inme sonrası iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla bir besin takviyesi olarak sunulmaktadır. Bu etkiler, vinpocetine'in hücre içi Ca^{2+} düzeylerini azaltması ve cGMP seviyelerini artırarak vazodilatasyonu teşvik etmesiyle ilişkilendirilmektedir.

PDE5A, endotel hücrelerinde kavelolarda lokalize bir izoenzim olup, NOS3 aktivitesini modüle ederek spinal kord stimülasyonuna bağlı vazodilatasyon mekanizmalarını kolaylaştırabilir. Bu durum, subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek serebral vazospazmın önlenmesi ve tedavisinde potansiyel oluşturabilir [6].

PDE3 inhibitörlerinden cilostazol, prelinik çalışmalarda antiplatelet, vazodilatör ve antiproliferatif etkiler göstermiştir. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda cilostazol, tekrarlayan serebral enfarktüslerin önlenmesinde etkin bulunmuştur. Aynı zamanda, cilostazolün klinik kullanımı; serebral vazospazm, koroner restenoz ve periferik arter hastalığı gibi çeşitli vasküler patolojileri kapsamaktadır. FDA, cilostazolü 1999 yılında aralıklı kladikasyo tedavisi için onaylamıştır. Ek olarak, inmenin sekonder önlenmesi, perkütan koroner girişimler ve stent restenozu gibi off-label kullanımları da yaygındır [7].

İntima I hiperplazi ve lümen darlığı, ateroskleroz ve anjiyoplasti sonrası restenoz gibi vasküler hastalıkların temel patofizyolojik süreçleridir. Bu

çerçevede yapılan klinik çalışmalarda, cilostazolün aspirine kıyasla özellikle diyabetik hastalarda ve yüksek restenoz riski taşıyan bireylerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. CREST ve DECLARE-DIABETES çalışmaları, ilaç salınımlı stent sonrası restenoz riskini azaltma açısından cilostazolün faydasını ortaya koymuştur. Ayrıca, DAPC çalışması, cilostazolün karotid arter aterosklerozunun ilerlemesini yavaşlatmada aspirinle karşılaştırıldığında daha üstün olabileceğini göstermektedir. Ancak, cilostazol tedavisi bazı olgularda ciddi yan etkilere neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır [8].

3. Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Metabolik Sendrom ve Adipoz Doku Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Metabolik sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi birbirini tamamlayan metabolik risk faktörlerinden oluşan kompleks bir klinik tablodur. Bu durum, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, artrit, kronik böbrek hastalığı, bazı kanser türleri ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde anlamlı artışla ilişkilidir. Metabolik sendromun patofizyolojisinde temel belirleyicilerden biri olan endotelial disfonksiyon, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması ve cGMP-bağımlı protein kinaz (PKG) sinyal yolunun bozulması ile yakından ilişkilidir. Bu bozulma, özellikle yüksek yağlı diyetle beslenen insülin dirençli hayvan modellerinde insülinin etkinliğinde azalmaya yol açmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, beyaz yağ dokusundaki adipositlerin “kahverengileşmesi” sürecinin insülin duyarlılığını artırarak metabolik sendromun bazı bileşenlerini iyileştirebileceğini göstermiştir. Sildenafil gibi PDE5 inhibitörlerinin, cGMP-PKG sinyal yolunu aktive ederek bu dönüşümü teşvik ettiği gösterilmiştir. Örneğin, 3T3-L1 adiposit hücre hattında yapılan deneysel çalışmalarda, sildenafilin adipogenezisi artırdığı ve UCP1 (uncoupling protein 1) ile PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) ekspresyonunu yükselterek adipoz dokunun kahverengi yağ hücrelerine dönüşümünü indüklediği ortaya konmuştur. Bu süreç, enerji tüketimini ve termojenik kapasiteyi artırarak metabolik dengenin sağlanmasına katkıda bulunur [9].

Öte yandan, PKG genetik olarak silinmiş fare modellerinde kahverengi yağ dokusunun termojenik kapasitesinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu farelerde, UCP1 ekspresyonu ve mitokondriyal içerik azalmış, dolayısıyla cGMP-PKG yolunun adipoz doku fonksiyonu üzerindeki düzenleyici rolü bir kez daha doğrulanmıştır.

Bu bulgular, PDE5 inhibitörlerinin sadece vasküler sistem üzerinde değil, aynı zamanda metabolik homeostazın korunmasında da potansiyel terapötik araçlar

olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Özellikle obezite ve insülin direnci ile seyreden metabolik bozukluklarda, cGMP-PKG eksenli mekanizmaların farmakolojik hedeflenmesi yeni nesil tedavi stratejilerine zemin hazırlayabilir [10].

2. Diyabetik Kalp Kasında (Miyokard) PDE5 İnhibitörlerinin Rolü

Diyabetik miyokard, iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına karşı artmış duyarlılık göstermektedir ve bu durum, ön ve son şartlandırma gibi çeşitli kardiyoprotektif stratejilere dirençle birlikte seyretmektedir. Tip 2 diyabeti olan ve kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanımı, mortalite oranlarında belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu ajanların, miyokard enfarktüsü (MI) sonrası gelişebilecek komplikasyonları ve ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayları önleme potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir [11].

Diyabetik kardiyomiyopati tanısı almış 59 erkek hasta üzerinde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, üç aylık sildenafil tedavisi sonrasında dolaşımdaki monosit kemotaktik protein-1 ve TGF- β gibi biyobelirteçlerde belirgin iyileşme gözlenmiş; buna ek olarak kardiyak yeniden yapılanma parametrelerinde anlamlı azalma rapor edilmiştir. Benzer şekilde, tip 2 diyabetli erkeklerde vardenafil ile sürdürülen kronik tedavi, endotelial fonksiyon göstergelerinde kalıcı iyileşmelere neden olmuş ve hipogonadizmi bulunan olgularda testosteron düzeylerinde normalleşme sağlamıştır [12].

Preklinik düzeyde, db/db diyabetik farelerde yapılan çalışmalarda tadalafil uygulaması, miyokard enfarktüs alanının küçülmesini sağlamış; bununla birlikte mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesi ve inflamatuvar yanıtların azalması gibi önemli etkiler de gözlemlenmiştir. Aynı tedavi protokolü ile plazma nitrik oksit (NO) düzeylerinde artış, miyokardiyal Sirt1 ve PGC-1 α ekspresyonunda yükselme kaydedilmiştir. Bu bulgular, PDE5 inhibitörlerinin diyabetik kalp dokusunun korunmasında ve yeniden yapılanmasının önlenmesinde terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir [13].

3. PDE5 İnhibitörlerinin Tümör Biyolojisindeki Rolü

cGMP sinyal yolu, tümör biyolojisinde kritik roller üstlenmekte olup kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve tümör mikroçevresinin şekillenmesi üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, PDE5 düzeylerinde artışın kolon, meme, prostat, akciğer ve lösemi gibi birçok kanser türünde gözlemlendiği, buna karşılık cGMP düzeylerinin ve PKG ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, PDE5 inhibitörleri aracılığıyla cGMP yolunun yeniden aktive edilmesi, tümör

hücrelerinin büyümesini ve yayılımını engelleme açısından potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir [14].

Hem in vitro hem de in vivo modellerde yapılan çeşitli deneysel çalışmalar, PDE5 inhibitörlerinin antikanser etkilerini ortaya koymuştur. Exisulind, sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi ajanların, apoptozu indükleyerek ya da inflamatuvar mikroçevreyi baskılayarak çeşitli tümör hücrelerinde hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, PDE5 inhibitörlerinin kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırdığı ve tümör mikroçevresindeki immünsüpresif hücrelerin olumsuz etkilerini azalttığına dair bulgular da mevcuttur. Klinik düzeyde yapılan çalışmalarda ise tadalafilin, baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) hastalarında bağışıklık yanıtını artırabildiği bildirilmiştir.

Onkolojik tedavilerle kombinasyon halinde kullanıldığında PDE5 inhibitörleri dikkat çekici sonuçlar doğurabilmektedir [15].

Bu ajanlar, kemoterapi ilaçlarının hücre içine alımını artırmakta, ilaç direnç mekanizmalarında görevli ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcılarını inhibe ederek direnç gelişimini azaltmakta ve antikor temelli tedavilerin tümöre penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu etkiler özellikle HER-2 pozitif kanserlerde ve beyin tümörlerinde tedavi etkinliğini artırmaktadır. Bununla birlikte, PDE5 inhibitörlerinin bazı kanser türlerinde uzun süreli kullanımına dair potansiyel risklerin ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzey klinik ve translasyonel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır [16].

4. PDE5 İnhibitörlerinin Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Demanslarla Olası İlişkisi

PDE5 inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı ve ilişkili demanslarla olası ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, bu ilaçların nörovasküler fonksiyonları düzenleyerek potansiyel olarak nöroenflamasyonu azaltabileceğini ve nörojenez teşvik edebileceğini göstermektedir. Preklinik çalışmalar, PDE5 inhibitörlerinin döngüsel guanozin monofosfat (cGMP) ile ilişkili sinyal yollarını düzenleme kapasitesine sahip olduğunu ve bu sayede nörovasküler fonksiyonu iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Son yıllarda, PDE5 inhibitörlerinin Alzheimer hastalığında potansiyel yararlarını keşfetmeye yönelik ilginin arttığı gözlemlenmektedir [5].

Bu bağlamda, spesifik bir PDE5 inhibitörü olan tadalafil üzerine odaklanan yakın tarihli bir çalışma, bilişsel bozukluk üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi

amaçlamış ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır. Bununla birlikte, PDE5 inhibitörlerinin olumlu etkilerinin kısa süreli klinik çalışmalar yerine uzun vadeli koruyucu kullanımla daha belirgin hale gelebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, uzun süreli çalışma tasarımlarının, PDE5 inhibitörlerinin potansiyel faydalarını araştırmak için daha uygun bir yaklaşım olabileceği öne sürülmektedir [17].

Önceki sistematik derlemeler, sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin Alzheimer hastalığının hem önlenmesi hem de tedavisindeki olası rolüne vurgu yapmaktadır. Bu derlemeler, Alzheimer hastalığı ile ilgili hayvan çalışmalarında PDE5 inhibitörlerinin önemli olumlu etkilerini gözler önüne sermektedir. Bununla birlikte, bazı incelemeler yalnızca hayvan deneylerine odaklanmışken, diğerleri hem hayvan hem de insan çalışmalarını kapsamaktadır. Dikkate değer bir nokta olarak, bu incelemelerin hiçbirisi, PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile Alzheimer hastalığı riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren uzunlamasına çalışmaların meta-analizini içermemektedir. Bu nedenle, mevcut sistematik derleme ve meta-analizin, PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile Alzheimer hastalığı riski arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde değerlendiren ilk girişim olduğu düşünülmektedir [18].

Kaynaklar

1. Agarwal, S.R., et al., Compartmentalized cAMP responses to prostaglandin EP2 receptor activation in human airway smooth muscle cells. *British journal of pharmacology*, 2017. **174**(16): p. 2784-2796.
2. Anton, S.E., et al., Receptor-associated independent cAMP nanodomains mediate spatiotemporal specificity of GPCR signaling. *Cell*, 2022. **185**(7): p. 1130-1142. e11.
3. Calamera, G., et al., FRET-based cyclic GMP biosensors measure low cGMP concentrations in cardiomyocytes and neurons. *Communications biology*, 2019. **2**(1): p. 394.
4. Washington, C.W., et al., A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 2016. **124**(2): p. 318-327.
5. Sasaki, H., et al., PDE5 inhibitor efficacy is estrogen dependent in female heart disease. *The Journal of clinical investigation*, 2014. **124**(6): p. 2464-2471.
6. Mehrara, B.J., et al., The emerging importance of lymphatics in health and disease: an NIH workshop report. *The Journal of clinical investigation*, 2023. **133**(17).
7. Liu, X. and G. Oliver, The lymphatic vasculature in cardiac development and ischemic heart disease. *Circulation research*, 2023. **132**(9): p. 1246-1253.
8. Green, J.S., L. Prok, and A.L. Bruckner, Expression of phosphodiesterase-5 in lymphatic malformation tissue. *JAMA dermatology*, 2014. **150**(4): p. 455-456.
9. Hallajzadeh, J., et al., Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2017. **12**(3): p. e0170361.
10. Deyoung, L., et al., Daily use of sildenafil improves endothelial function in men with type 2 diabetes. *Journal of andrology*, 2012. **33**(2): p. 176-180.
11. Santi, D., et al., Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, prospective trial. *European journal of endocrinology*, 2016. **174**(4): p. 513-522.
12. Mátyás, C., et al., Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. *European journal of heart failure*, 2017. **19**(3): p. 326-336.

13. Corum, D.G., et al., PDE5 inhibition rescues mitochondrial dysfunction and angiogenic responses induced by Akt3 inhibition by promotion of PRC expression. *Journal of Biological Chemistry*, 2020. **295**(52): p. 18091-18104.
14. Greish, K., et al., Sildenafil citrate improves the delivery and anticancer activity of doxorubicin formulations in a mouse model of breast cancer. *Journal of drug targeting*, 2018. **26**(7): p. 610-615.
15. Wang, R., et al., Phosphodiesterase type 5 inhibitor Tadalafil increases Rituximab treatment efficacy in a mouse brain lymphoma model. *Journal of Neuro-Oncology*, 2015. **122**(1): p. 35-42.
16. Bimonte, V.M., et al., Phosphodiesterase type-5 inhibitor tadalafil modulates steroid hormones signaling in a prostate cancer cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. **22**(2): p. 754.
17. Sanders, O. and L. Rajagopal, Phosphodiesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of clinical trials and epidemiology with a mechanistic rationale. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 2020. **4**(1): p. 185-215.
18. Abouelmagd, M.E., et al., Phosphodiesterase-5 inhibitors use and the risk of alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, 2024: p. 1-10.

BÖLÜM 19

Tele-Sağlık Uygulamalarının Hasta ve Çalışan Perspektifinden Değerlendirilmesi

Fatih Durur¹

1 Arş. Gör. Dr., Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, ORCID: 0000-0001-9682-0019

1. Giriş

Sağlık, bireylerin yaşam kalitesi ve toplumsal refah üzerinde doğrudan etkili olmasının yanı sıra, ülkelerin gelişmişlik düzeyine ilişkin önemli göstergelerden bir tanesi olarak değerlendirilmektedir (Koçak ve Tiryaki, 2011). Sağlık sistemlerinin amacı yalnızca tedavi hizmeti sunmak değil, sağlığı iyileştiren, insan onuruna saygılı, kimseyi finansal olarak korumasız bırakmayan ve giderek daha fazla toplumsal refah ile çevresel sürdürülebilirliğe katkı sunan yapılar oluşturmaktır. Sağlık sistemlerinin bu fonksiyonlarının yerine getirilmesinde teknolojik gelişim, inovasyon ve dijitalleşmenin etkisi her geçen gün artmaktadır (Atun, 2012).

Sağlık teknolojileri, sağlık hizmetlerinde bilginin, süreçlerin ve hizmetlerin dijital araçlar aracılığıyla dönüştürülmesini sağlayarak, veri yönetimi, karar verme, iletişim ve hasta bakımı gibi alanlarda büyük değişime neden olmuştur (Samancı, 2024). Sağlık hizmetlerinde köklü değişikliğe neden olabilecek uygulamalardan bir tanesi de şüphesiz tele-sağlık uygulamalarıdır. Tele-sağlık uygulamaları ile sağlık hizmetleri fiziksel hastane ortamının ötesine taşınarak erişim engellerinin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (Avcı ve Gözüm, 2017). Ayrıca bu uygulamaların sağlık hizmetlerinde iş verimliliğini artırmak, hizmet kalitesini yükseltmek, maliyet tasarrufu sağlamak ve daha güvenli bir hizmet çevresi oluşturmak gibi birçok faydası bulunmaktadır (Demirci, 2019). Diğer taraftan sağlık hizmetlerindeki yoğun teknoloji kullanımı hasta mahremiyeti ve veri güvenliği konularında büyük endişe kaynağıdır. Ayrıca bu hızlı değişime sağlık sistemlerinin ve çalışanlarının adaptasyonu konusunda problemler yaşanabilmektedir (Alzaabi ve Hasan, 2022). Tele-sağlığın sürdürülebilir biçimde uygulanabilmesi, sağlık iş gücünün bu dönüşüme hazırlanmasını gerektirmektedir. Dijital okuryazarlık, sanal iletişim becerileri ve uzaktan tanı araçlarının etkin kullanımı, klinisyenler için temel yetkinlikler hâline gelmiştir. Yetersiz eğitim ve desteğin, bakım kalitesini düşürebileceği gibi mesleki tükenmişliği de artırabileceği ifade edilmektedir (Mehrotra vd., 2022).

Bu bölümde tele-sağlık uygulamalarının hasta ve çalışan perspektifinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda öncelikle tele-sağlık kavramı, tarihsel gelişimi ve kullanım alanları hakkında bilgilere yer verilecek, ardından uygulamaların hasta ve çalışan üzerindeki olumlu ve olumsuz etkileri incelenecektir.

2. Tele-sağlık Kavramı ve Gelişim Süreci

Literatürde tele-tıp, tele-sağlık ve e-sağlık terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da taksonomik olarak aralarında kapsam farkları bulunmaktadır (Sun vd., 2023). Tele-sağlık; teşhis, tedavi, izlem, danışmanlık, eğitim, korunma ve rehabilitasyon gibi sağlık hizmetlerinin internet, telefon, video konferans ve benzeri bilgi-iletişim teknolojileri aracılığıyla uzaktan sunulmasıdır (Craig ve Petterson, 2005). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tele-tıbbi; mesafenin kritik olduğu

durumlarda, tanı, tedavi, hastalıkların önlenmesi, araştırma, değerlendirme ve sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi için iletişim teknolojilerinin kullanımı olarak tanımlar; tele-sağlık bu klinik ve klinik olmayan tüm bu bileşenleri kapsayan daha geniş bir kavramdır (DSÖ, 2010).

Tele-sağlık; uzaktan tanı-tedavi, kronik hastalık izlemi, evde bakım, ruh sağlığı hizmetleri, eğitim, danışmanlık ve sağlık yönetimi gibi çok geniş bir hizmet setini kapsar ve yüz yüze bakımı tamamlayıcı bir model olarak kullanılır. Aşağıda tele-sağlık hizmeti kullanım alanlarına yönelik örnekler sunulmuştur:

Klinik Tanı, Tedavi ve İzlem Hizmetleri

Senkron (canlı) Görüşmeler: Video/telefonla muayene, tanı, tedavi planı, reçete düzenleme, konsültasyon (tele-psikiyatri, tele-nöroloji, tele-kardiyoloji) (Gajarawala ve Pelkowski, 2021).

Asenkron: Radyoloji, dermatoloji, göz fotoğrafları gibi görüntülerin uzmana gönderilerek raporlanması (tele-radyoloji, tele-dermatoloji, tele-oftalmoloji, tele-patoloji) (Moore, 1999; Omaghomi vd., 2024).

Uzaktan Hasta İzlem: Tansiyon, glikoz, EKG gibi parametrelerin evde cihazlarla ölçülüp merkeze iletilmesi; kronik hastalık takibi, kalp yetmezliği, diyabet vb. için tele-izlem (Knoll vd., 2023; Santos vd., 2022).

Evde Bakım ve Acil Durum Yönetimi

Evde Bakım / Tele-hemşirelik: Taburculuk sonrası telefon/video ile izlem, ilaç uyumu, semptom takibi, yara bakımı, ruh sağlığı desteği (Steindal vd., 2023).

Acil Tele-sağlık: Tele-acil, tele-stroke, kırsal/dağlık bölgelerde tele-acil konsültasyon, EKG ve temel laboratuvarların uzaktan yorumlanması (Avcı ve Gözümlü, 2017).

Eğitim, Danışmanlık ve Destek Hizmetleri

Hastaya Eğitim ve Danışmanlık: Hastaya, ilaç kullanımı, öz-bakım, beslenme, rehabilitasyon hakkında çevrim içi eğitim ve danışmanlık hizmeti verilmesi (Tahsin vd., 2024).

Sağlık Profesyonellerine Eğitim: Uzaktan sürekli tıp/hemşirelik eğitimi, süpervizyon, kırsal bölgede çalışanlar için uzman desteği sağlanması (Maria vd., 2023).

Psikososyal Destek: Tele-psikiyatri ve tele-hemşirelik ile depresyon, anksiyete ve sosyal izolasyonun azaltılmasına yönelik görüşmeler yapılması (Serhal vd., 2020).

Kayıt ve Halk Sağlığı Hizmetleri

Kayıt: Elektronik sağlık kayıtlarına uzaktan erişim ve yönetim ile hastalık yüklerinin belirlenmesi, maliyet analizleri ve demografik analizler gerçekleştirilmesi.

Halk Sağlığı: Erken uyarı ve izleme sistemleri, bulaşıcı hastalık gözetimi ve halk sağlığı amaçlı veri toplanması ve analiz edilmesi.

2.1. Tarihsel Gelişim

Tele-sağlık hizmetlerinin tarihsel gelişimi, teknolojinin ve bilişim sistemlerinin evrimiyle paralellik göstermektedir. Tele-sağlık, telefon ve radyo ile yapılan erken denemelerden; NASA destekli projelere, internet tabanlı tele-tıbbı ve pandemiyle yaygınlaşan, yapay zekâ ve 5G destekli bütünleşmiş dijital sağlık sistemlerine evrilmiştir (Gopal vd., 2019). Willem Einthoven'in 1905'te EKG'yi telefon hattı üzerinden uzaktan iletmesi, ilk klinik tele-tıp uygulaması kabul edilmektedir ancak kurumsal olarak tele-sağlık uygulamalarının ilk olarak 1959'da Nebraska Üniversitesi'nde, psikiyatri/nöroloji için ilk gerçek zamanlı video tele-konsültasyonu ile başladığı ifade edilebilir (Shirzadfar ve Lotfi, 2017; Omaghomi vd., 2024). Daha sonra 1960-70'lerde havaalanı klinikleri, askeri alanlar, cezaevleri ve kutup istasyonlarıyla video bağlantıları tele-sağlık hizmeti kullanımının yaygınlaştığı görülmektedir (Moore, 1999). Asıl gelişim ise 1990'lardan sonra internet kullanımının yaygınlaşması ile gerçekleşmiştir. İnternet kullanımının yaygınlaşması ile birçok ülkede tele-sağlık ağları, elektronik sağlık kayıtları ve mobil sağlık uygulamaları kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda bu gelişmeler tele-sağlık alanında politika, yasal düzenleme, lisans, geri ödeme ve gizlilik gibi birçok konuyu gündeme getirmiştir (Tuckson vd., 2017; Omaghomi vd., 2024).

Tele-sağlık hizmetleri için diğer bir önemli kırılma noktası ise COVID-19 pandemisi olmuştur. Tele-sağlık, uzun yıllar boyunca sağlık hizmet sunumunun çevresel bir unsuru olarak değerlendirilmiş; çoğunlukla coğrafi olarak izole bölgelerde veya belirli hasta grupları için kullanılan tamamlayıcı bir uygulama niteliği taşımıştır. Ancak COVID-19 pandemisi, sağlık sistemlerini benzeri görülmemiş bir hızla dijital platformlara yöneltmiş ve tele-sağlığı modern sağlık hizmetlerinin merkezî bileşenlerinden biri hâline getirmiştir (Keesara vd., 2020). Küresel COVID-19 pandemisi, sağlık hizmetleri, hekimler ve hastaları dijital teknoloji tabanlı tedavi yöntemlerini benimsemeye zorlamıştır. Hükümetler tarafından uygulanan “evde kalma”, “iç hareket kısıtlamaları” ve “sosyal mesafe” gibi önlemler, insan davranışını küresel ölçekte etkilemiş ve sağlık sistemlerinin erişim kapasitesini zaman zaman sınırlamıştır. Bu durum, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde erişimin parçalı hâle gelmesine yol açmış ve evrensel sağlık hizmeti hedeflerine ulaşmak için sistemlerin temel kapasitelerinin entegrasyonunun önemini artırmıştır (Sun vd., 2023). Günümüzde ise 5G, yapay zekâ, giyilebilirler ve Nesnelerin İnterneti, yüksek kaliteli görüntülü görüşme,

kesintisiz uzaktan izlem ve karar destek sistemleriyle yeni bir dijital sağlık/tele-sağlık fazı başlatmaktadır (Ndwabe vd., 2024; Omaghomi vd., 2024).

3. Hasta Perspektifinden Tele-Sağlık Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Tele-sağlık uygulamaları, bilişim ve iletişim teknolojilerinin klinik süreçlere entegre edilmesiyle sağlık hizmetlerinin uzaktan sunulmasını sağlamaktadır. Hasta perspektifinden bu uygulamalar, hem sağlık hizmetine erişimde bir sosyal adalet aracı hem de modern tıbbın sunduğu güçlü bir verimlilik imkânı olarak değerlendirilmektedir. Ancak tele-sağlık uygulamalarının hastalar için olumlu sonuçları olduğu gibi bazı olumsuz sonuçları ya da riskleri de bulunmaktadır (Dilbaz vd., 2020; Alakeel vd., 2025).

3.1. Olumlu Etkiler

Erişilebilirlik ve Fırsat Eşitliği: Tele-sağlık hizmetleri coğrafi engelleri ortadan kaldırarak kırsal bölgelerde yaşayanların uzman hekimlere ulaşmasını kolaylaştırmakta ve "sağlıkta fırsat eşitliği" yaratmaktadır (Soygüder ve Karamuk, 2024). Birçok çalışma tele-sağlığın seyahat süresini ve bekleme süresini azalttığını, özellikle kırsal, hareket kısıtlı veya kronik hastalığı olan hastalar için hizmete erişimi belirgin şekilde iyileştirdiğini göstermektedir (Haleem vd., 2021). Örneğin Rajkumar vd. (2023) tarafından yapılan bir araştırmada, COVID-19 pandemisi sürecinde Hindistan'da bakım sürekliliğinin sağlanmasında tele-sağlığın rolü incelenmiştir. Çalışma, tele-sağlık hizmetlerinin nöroloji, dermatoloji, kronik hastalıklar, hematolojik rahatsızlıklar, ortopedik sorunlar, solunum yolu hastalıkları ve madde kullanım bozuklukları gibi çeşitli tıbbi durumların tanı ve yönetiminde etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada özellikle hastaneye uzak mesafede yaşayan ve kronik rahatsızlıkları nedeniyle sık sık tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için tele-sağlık uygulamalarının kritik bir erişim bariyerini ortadan kaldırdığını ortaya koymuştur (Tao vd., 2024). Steindal vd. (2023) tarafından evde palyatif bakım alan hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise tele-sağlığın hasta ve sağlık personeli arasında kişilerarası ilişkileri güçlendirdiği ve semptomların dijital takibi sayesinde bakımın kişiye özel hale getirildiği belirlenmiştir.

Maliyet Tasarrufu: Tele-sağlık hizmetleriyle doğrudan sağlık maliyetlerinde meydana gelecek tasarrufun yanında ulaşım maliyetleri, iş gücü kaybı ve refakatçi maliyetleri gibi harcamalarının önünde geçilmektedir. Ayrıca kronik hastalıklarda tele-sağlık uygulamaları; tekrar hastaneye yatışların ve acil başvuruların azalması, ilaç uyumunun ve öz-yönetimin iyileşmesi ile sağlık hizmeti maliyetlerine olumlu etki yapmaktadır (Erfanifa vd., 2024). Örneğin Güney Kore'de gerçekleştirilen bir çalışmada tele-sağlık uygulamalarının ekonomik uygulanabilirliğini maliyet-minimizasyonu analizi yöntemiyle incelenmiştir. Elde edilen bulgular, tele-sağlık hizmetlerinin özellikle ulaşım masraflarını ve verimlilik kayıplarını önemli ölçüde azaltarak her vizite başına

ciddi tasarruf sağladığını ortaya koymaktadır (Baek vd., 2025). Diğer bir çalışmada hastaların fiziksel olarak hastaneye gitmesi yerine tele-sağlık uygulamalarının kullanılmasının hem sağlık sistemi hem de bireyler için doğrudan ve dolaylı maliyet tasarrufu sağladığı ifade edilmektedir. Özellikle özel araç kullanımının azalmasıyla bağlantılı olarak hava kirliliğindeki düşüş ve karbon emisyonu tasarrufu, çalışmanın temel sürdürülebilirlik vurgusunu oluşturmaktadır. Sonuç olarak tele-sağlık uygulamalarının sadece operasyonel verimliliği artırmakla kalmayıp, aynı zamanda toplumsal refah ve çevresel sağlık üzerinde de anlamlı ve olumlu bir etki yarattığı vurgulanmaktadır (Rey Aldana vd., 2021).

Klinik Sonuçlar: Yapılan çalışmalar birçok alanda tele-sağlığın klinik etkinliğinin yüz yüze bakımla eşdeğer olduğunu, bazı kronik durumlarda (tip 2 diyabet, kalp yetmezliği vb.) belirgin faydalar sağladığını göstermektedir. Kalp yetmezliği ve diyabette tele-izlem ve telefon/videolu danışmanlık, mortalite ve hastaneye yatışlarda azalma, daha iyi glisemik kontrol gibi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Eze vd., 2020). Örneğin Knoll vd. (2023) tarafından Almanya'da riskli kalp yetmezliği hastaları üzerinde yürütülen çalışma tele-sağlık uygulamalarının tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını ve hastaneye yatış sıklığını geleneksel bakım yöntemlerine kıyasla önemli ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Yapılan bir meta analizi çalışmasında ise tele-sağlık araçlarının özellikle şeker hastalarında HbA1c seviyelerini düşürmede geleneksel yüz yüze bakıma oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (Santos vd., 2022).

Hasta Memnuniyeti: Tele-sağlık uygulamalarının hasta memnuniyeti üzerinde olumlu etkisi olduğu ifade edilmektedir. Tele-sağlığın hastalara sağladığı kolay erişim ve esneklik, daha az işten/okuldan izin ve daha az stresli ortamda görüşme gibi avantajlar memnuniyet seviyelerine olumlu yansımaktadır (Kruse vd., 2017; Leonardsen vd., 2020). Örneğin ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada katılımcıların büyük bir kısmının hizmetten son derece memnun kaldığını, özellikle hızlı ve kolay erişilebilir olması nedeniyle tele-sağlığı geleneksel yöntemlere eş değer veya onlardan daha üstün gördüğünü ortaya koymaktadır (Polinski vd., 2016). Bir başka çalışmada ise hastaların %62,6'sı tele-sağlık uygulamaları ile hastane ziyaretleri arasında "genel bakım kalitesi" açısından hiçbir fark olmadığını bildirmiştir. Ayrıca, hastaların %82,3'ü bu hizmeti kesinlikle arkadaşlarına veya ailelerine tavsiye edeceğini söylemiştir (Donelan vd., 2019).

3.2. Olumsuz Etkiler ve Riskler

Fizik Muayene ve Tanı Güvenliği: Birçok çalışma hem hastaların hem hekimlerin, fizik muayene yapılamaması, sözel olmayan ipuçlarının kaybı ve tanı hatası riski hakkında kaygı bildirdiğini göstermektedir. Tele-sağlık uygulamalarında hastalar muayenenin eksik kalması, yanlış teşhis ve kendilerini yeterince anlatamama konularında endişe duymaktadır. Özellikle ilk başvuru,

karmaşık semptomlar, ileri yaş ve çoklu kronik hastalığı olan kişilerde tele-sağlığın tek başına yetersiz olabileceği, yüz yüze muayene ile dengelenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Breton vd., 2021; Reeves vd., 2021; Gordon vd., 2020). Örneğin birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada tele-sağlık hizmetlerinin her durum için uygun olmadığını; özellikle karmaşık semptomların aktarımı ve hassas konuların görüşülmesinde hastaların yüz yüze iletişimi tercih ettiği belirlenmiştir (Anderson vd., 2021). İngiltere’de gerçekleştirilen nitel bir çalışmada ise karmaşık klinik durumlar veya kapsamlı bir fiziksel muayene gerektiren vakalar için yüz yüze görüşmeler hala "altın standart" kabul edildiği ifade edilmiştir (Donaghy vd., 2019).

İletişim Problemleri: Tele-sağlık uygulamalarında hastaların konuşmaya katılmakta zorlandığı ve hekimlerin daha az ilgi gösterdiğini düşündüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Hastalar, hassas konuların (ruhsal sağlık, cinsellik, kötü haber) tele-sağlıkta konuşulmasının zorlaştığını, empati ve duygusal desteğin eksik hissedilebildiğini belirtmektedir (Haimi, 2023; Gordon vd., 2020; Ladin vd., 2021). Örneğin ruh sağlığı alanında yapılan bir çalışmada tele-sağlık uygulamalarında duygusal nüansların ve empatik tepkilerin bazı durumlarda kaybolduğu belirtilmiştir (Serhal vd., 2020). Pandemi döneminde tele-sağlık hizmetleri kullanımı ile ilgili bir çalışmada ise bu süreçte hastaların aldıkları hizmetlerde empati ve açık iletişimden daha az memnun kaldıkları, hasta-hekim arasında güven ilişkisi kurmanın güçleştiği ifade edilmiştir (Paige vd., 2022).

Teknik Sorunlar ve Veri Güvenliği: Tele-sağlık uygulamaları ile ilgili en sık karşılaşılan problemler bağlantı kopmaları, düşük görüntü/ses kalitesi, cihaz ve yazılım sorunları gibi teknik aksaklıklardır. Ayrıca teknolojiyi kurma, öğrenme ve kullanma çabası, kronik hastalığı olan bazı hastalarda tedavi yükünü artırabilmektedir. Öte yandan sağlık verilerinin dijital ağlar üzerinden iletilmesi siber güvenlik riskleri doğurmakta ve hasta mahremiyetini tehdit etmektedir (Haveland ve Islam, 2022; Tahsin vd., 2024). Örneğin Gregory vd. (2023) tele-sağlık sistemin önündeki en büyük engelin teknik aksaklıklar ve yetersiz teknolojik destek olduğunu vurgulayarak, bu zorlukların özellikle dijital becerileri daha kısıtlı olan yaşlı hasta popülasyonu üzerinde yoğunlaştığına dikkat çekmektedir. Bir başka çalışmada tele-sağlık uygulamaları aracılığıyla toplanan hassas bilgilerin reklam verenlerle paylaşılması veya bilgisayar korsanlığına maruz kalması gibi mahremiyet ve güvenlik risklerinin, teknolojiye olan toplumsal güveni zedelediği belirtilmektedir (Hall ve McGraw, 2014).

Dijital Uçurum ve Eşitsizlikler: Tele-sağlığın erişim eşitsizliklerini azaltabileceği kadar, özellikle düşük gelirli, kırsal, yaşlı, göçmen veya barınma sorunu yaşayan bireylerde yeni eşitsizlikler oluşturabileceği vurgulanmaktadır. İnternete erişim kısıtlılığı, cihaz eksikliği ve düşük dijital okuryazarlık tele-sağlık programlarının en kritik engellerindendir ve COVID-19 döneminde bu uçurum

açık biçimde ortaya çıkmıştır (Haimi, 2023; Samuels-Kalow vd., 2021). Örneğin COVID-19 döneminde ABD’de yapılan bir çalışmada yaşlılar, kırsal alanda yaşayanlar ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin tele-sağlık hizmetlerine daha az eriştiğini ortaya koymuştur (Hsiao vd., 2021). Yine ABD’de gerçekleştirilen bir başka çalışmada sosyoekonomik dezavantajlılar, etnik azınlıklar ve düşük eğitimliler arasında tele-sağlık kullanımının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Wakeman vd., 2025).

4. Sağlık Çalışanı Perspektifinden Tele-Sağlık Uygulamalarının Değerlendirilmesi

Sağlık çalışanları perspektifinden tele-sağlık uygulamaları, klinik verimliliği artıran, esnek çalışma olanağı sağlayan ve hasta erişimini genişleten bir araç olarak görülmekle birlikte, çalışanlar üzerinde yeni idari yükler, psikolojik ve hukuki riskler yaratmaktadır (Mahtta vd., 2021; Breton vd., 2021).

4.1. Olumlu Etkiler

Operasyonel Verimlilik ve Erişim: Tele-sağlık, özellikle pandemi döneminde bakımın sürekliliğini koruma, enfeksiyon riskini azaltma ve kapasiteyi yönetme açısından kilit rol oynamış; hekim ve hemşireler bunu başlıca avantaj olarak tanımlamıştır (Mahtta vd., 2021; Blandford vd., 2020). Birçok çalışma tele-sağlık uygulamalarının takip randevularını kolaylaştırdığını, randevuya uyum oranlarını artırdığını ve bazı alanlarda acil başvuruları düşürdüğünü bildirmektedir (McLean vd., 2013; Breton vd., 2021; Ayabakan vd., 2024). Ayrıca kırsal veya tıbbi imkanların kısıtlı olduğu bölgelerdeki çalışanlar için uzmanlık paylaşımını ve kaynak erişimini kolaylaştırmaktadır (Gajarawala ve Pelkowski, 2021). Örneğin Ojinnaka vd. (2024) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre tele-sağlık randevularında randevu kaçırma oranı %12 iken yüz yüze randevularda bu oran %25’tir. Diğer bir çalışmada ise Tele-sağlık randevularının tamamlanma oranı %73,4, yüz yüze bakım randevularının ise %64,2 olarak bulunmuştur (Cummins vd., 2024).

Çalışma Esnekliği ve Mesleki Gelişim: Tele-sağlık uygulamaları sağlık çalışanları için esnek çalışma, evden veya alternatif lokasyondan çalışma, izolasyondaki personelin üretken kalabilmesi önemli kazanımlar sağlamaktadır (Breton vd., 2021; Garfan vd., 2021). Tele-sağlık; uzaktan konsültasyon, tele-eğitim, sanal toplantılar ve e-learning ile meslektaş desteğini, uzman erişimini ve sürekli mesleki gelişimi kolaylaştırmaktadır (Gajarawala ve Pelkowski, 2021; Haleem vd., 2021). Örneğin Kanada’da yapılan bir çalışma tele-sağlık veya hibrit modellerle hizmet veren hemşirelerin, sadece yüz yüze çalışanlara kıyasla iş tatminsizliği nedeniyle istifa etme niyetlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir (Zangiabadi ve Ali-Hassan, 2023). Başka bir çalışmada ise tele-sağlık uygulamaları aracılığıyla multidisipliner iş birliği, klinik kararlar hakkında geri bildirim ve bilgi alışverişi sağladığını

belirtmiştir. Böylece tele-sağlık, bilgi paylaşımı ve mesleki öğrenme fırsatı olarak hizmet vermektedir (Maria vd., 2023).

4.2. Olumsuz Etkiler

Artan İş Yükü: Tele-sağlığın hizmetlerinin ek koordinasyon ve belge yükü getirdiği ve bu nedenle iş yükünün artmasına neden olduğu ifade edilmektedir. Sağlık çalışanlarının teknoloji kurulumunu üstlenmesi, hastaya eğitim vermesi ve teknik sorunlarla uğraşması çoğu zaman ek iş yükü yaratmaktadır. Ayrıca çalışanlar, sistemlere veri girişi, yetersiz entegrasyon ve hatalı tasarlanmış arayüzler nedeniyle zaman alıcı ve parçalı iş akışları yaşadıklarını belirtmektedir (Alami vd., 2019; McLean vd., 2013). Örneğin bir çalışmada hastaların hekimlere gönderdiği dijital tıbbi öneri taleplerinin hekimin çalışma zamanını özellikle mesai dışı artırdığı gösterilmiştir. Tele-sağlık yükü, iletişim ve asenkron görevlerin artmasıyla hekimlerin iş-dışı zamanlarının uzadığını göstermektedir (Mandal vd., 2024). Diğer bir çalışmada ise tele-sağlık uygulamaları ile hekimlerin elektronik sağlık kayıtlarına ayırdığı zamanın arttığı gösterilmiştir (Holmgren vd., 2023).

Tükenmişlik: Tele-sağlık uygulamalarının planlanmadan yaygınlaştırıldığında, iş taleplerini artırıp kaynakları sabit bırakarak çalışan stresini yükseltebildiğini ifade edilmektedir. Artan ekran süresi, kesintisiz video görüşmeler ve teknoloji sorunlarının ekran yorgunluğunu ve tükenmişlik riskini artırdığına dikkat çekilmektedir (Shachak ve Alkureishi, 2020; Breton vd., 2021). Örneğin Alkureishi vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada 28%'i tele-sağlık görüşmelerini yürütürken kendini “daha fazla bunalmış” hissettiğini bildirmiştir. Diğer bir çalışmada araştırmacılar tele-sağlığın hasta konforu ve erişilebilirlik gibi faydalarını kabul etmekle birlikte, ekran yorgunluğu, klinik tükenmişlik ve hekim-hasta ilişkisindeki duygusal bağın zayıflaması gibi olumsuz sonuçları olduğunu ifade etmektedir (Shachak ve Alkureishi, 2020).

Etik ve Hukuki Sorumluluk: Tele-sağlığın yaygınlaşmasıyla birlikte mahremiyet ihlali, veri güvenliği açıkları ve üçüncü taraflarla veri paylaşımı gibi riskler öne çıkmış; bu da çalışanlar için hukuki ve etik kaygı kaynağı olmuştur. Tele-sağlık uygulamalarında aydınlatılmış onam, veri koruma, sınır ötesi lisanslama, mesleki sorumluluk ve hata durumunda kusur payı gibi konularda net, uyumlu düzenlemelerin eksikliğini göze çarpmaktadır (Mahtta vd., 2021; Parimbelli, 2018; Kaplan, 2020). Örneğin Rumbold ve Pierscionek (2017) tele-sağlık uygulamalarında aydınlatılmış onamın kapsamının belirsizleştiği, hastanın veri kullanımını ne ölçüde anladığının tartışmalı olduğu belirtmiştir. Sağlık çalışanları, yüz yüze olmayan bakımda etik sorumluluğun arttığını, ancak hukuki rehberliğin yetersiz kaldığını bildirmiştir. Diğer bir çalışmada ise sağlık çalışanlarının veri ihlali durumunda sorumluluğun kime ait olduğunu net olarak bilmemesinin tele-sağlık kullanımını sınırlayan bir faktör olduğu belirlenmiştir (Kruse vd., 2017).

5. Sonuç

Hızla gelişen teknoloji ve dijitalleşme hayatın her alanında etkili olduğu gibi sağlık hizmetleri üzerinde de büyük değişimlere neden olmaktadır. Son yıllarda yapay zeka uygulamaları ile daha popüler hale gelen tele-sağlık uygulamaları ise bu değişimin temel taşlarındadır. Bu hızlı değişim getirdiği birçok yenilik ve faydanın yanında çözülmesi gereken birçok yeni problemi de ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada tele-sağlığın hasta ve çalışan perspektifinden olumlu, olumsuz yönleri ve risk faktörleri incelenerek bütüncül bir bakış açısı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Tele-sağlık erişilebilirlik, maliyet tasarrufu ve bakım sürekliliği açısından önemli fırsatlar sunarken; teknik, etik, hukuki ve örgütsel olarak da çeşitli riskler barındırmaktadır. Dolayısıyla tele-sağlık ne koşulsuz bir çözüm ne de geçici bir kriz aracı olarak değerlendirilmelidir. Tele-sağlık uygulamalarından beklenen faydaları tam olarak sağlayabilmek için, bu sistemlerin hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar açısından erişilebilir ve kullanılabilir olması gerekmektedir.

Hasta perspektifinden bakıldığında tele-sağlık, özellikle kronik hastalar, kırsal bölgede yaşayanlar ve hareket kısıtlı bireyler için sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştıran güçlü bir araçtır. Bununla birlikte, fizik muayene gereksinimi, karmaşık semptomlar ve dijital okuryazarlık eksikliği gibi faktörler, tele-sağlığın tüm hasta grupları için eşit derecede etkili olmasını engellemektedir. Bu durum, tele-sağlığın yüz yüze bakımın yerini alan değil, onu tamamlayan bir model olarak yapılandırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sağlık çalışanları açısından tele-sağlık; bakım sürekliliğini sağlama, randevu yönetimini kolaylaştırma ve esnek çalışma olanakları sunma açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Ancak bu kazanımlar, artan belge yükü, teknolojiyle ilgili sorumluluklar ve ekran temelli çalışma biçimlerinin yol açtığı tükenmişlik riski ile dengelenmektedir. Tele-sağlığın, sağlık çalışanları için sürdürülebilir olabilmesi adına iş akışlarının yeniden tasarlanması ve kurumsal destek mekanizmalarının güçlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Sonuç olarak, tele-sağlığın sağlık sistemlerine kalıcı ve sürdürülebilir biçimde entegre edilebilmesi; hasta ve sağlık çalışanı ihtiyaçlarını merkeze alan hibrit bakım modellerinin geliştirilmesine, dijital yetkinliklerin güçlendirilmesine ve etik-hukuki düzenlemelerin netleştirilmesine bağlıdır. Gelecek araştırmaların, tele-sağlığın uzun dönem klinik, örgütsel ve toplumsal etkilerini değerlendirmeye odaklanması, politika yapıcılar ve uygulayıcılar için yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

- Alakeel, A. N., Alskait, B. K., Binshafi, G. B., AlAmro, H. A., Alkharji, S. K., Elsherbini, M., ... & Aleid, N. A. (2025). The impact of telehealth adoption on patient outcomes: A systematic review. *Cureus*, 17(10), e74321.
- Alami, H., Gagnon, M. P., & Fortin, J. P. (2019). Some multidimensional unintended consequences of telehealth utilization: A multi-project evaluation synthesis. *International Journal of Health Policy and Management*, 8(6), 337–352.
- Alkureishi, M. A., Choo, Z. Y., Lenti, G., Castaneda, J., Zhu, M., Nunes, K., ... & Lee, W. W. (2021). Clinician perspectives on telemedicine: Observational cross-sectional study. *JMIR Human Factors*, 8(3), e29690.
- Alzaabi, H. O. E. A., & Hasan, H. (2022). Influence of innovative digital technology on healthcare service performance. *International Journal of Sustainable Construction Engineering and Technology*, 13(2), 168–182.
- Anderson, J., Walsh, J., Anderson, M., Burnley, R., Walsh, J. I., & Anderson, M. J. (2021). Patient satisfaction with remote consultations in a primary care setting. *Cureus*, 13(9), e17906.
- Atun, R. (2012). Health systems, systems thinking and innovation. *Health Policy and Planning*, 27(suppl_4), iv4–iv8.
- Avcı, Y. D., & Gözümlü, S. (2017). Kırsal alanda yaşayan yaşlılar için sağlık hizmeti sunum modelleri ve tele-sağlık. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(1), 56–67.
- Ayabakan, S., Bardhan, I. R., & Zheng, Z. (2024). Impact of telehealth and process virtualization on healthcare utilization. *Information Systems Research*, 35(1), 45–65.
- Baek, S. J., Choi, J. A., Noh, J. W., & Jeong, H. S. (2025). A cost-minimization analysis of teleconsultation versus in-person care for chronic diseases and rehabilitation in medically underserved areas of South Korea. *Healthcare*, 13(5), 445.
- Blandford, A., Wesson, J., Amalberti, R., AlHazme, R., & Allwihan, R. (2020). Opportunities and challenges for telehealth within, and beyond, a pandemic. *The Lancet Global Health*, 8(11), e1364–e1365.
- Breton, M., Sullivan, E. E., Deville-Stoetzel, N., McKinstry, D., DePuccio, M., Sriharan, A., ... & McAlearney, A. S. (2021). Telehealth challenges during COVID-19 as reported by primary healthcare physicians in Quebec and Massachusetts. *BMC Family Practice*, 22(1), 192.
- Craig, J., & Petterson, V. (2005). Introduction to the practice of telemedicine. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 11(1), 3–9.

- Cummins, M. R., Tsalatsanis, A., Chaphalkar, C., Ivanova, J., Ong, T., Soni, H., ... & Bunnell, B. E. (2024). Telemedicine appointments are more likely to be completed than in-person healthcare appointments: A retrospective cohort study. *JAMIA Open*, 7(3), ooae059.
- Demirci, Ş. (2019). Sağlıkın dijitalleşmesi-Digitalization of health. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Social Sciences Institute*, 10(26), 710–721.
- Dilbaz, B., Kaplanoğlu, M., & Kaya, D. (2020). Teletıp ve telesağlık: Geçmiş, bugün ve gelecek. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, 4(1), 40–56.
- Donaghy, E., Atherton, H., Hammersley, V., McNeilly, H., Bikker, A., Robbins, L., ... & McKinstry, B. (2019). Acceptability, benefits, and challenges of video consulting: A qualitative study in primary care. *British Journal of General Practice*, 69(686), e586–e594.
- Donelan, K., Barreto, E. A., Sossong, S., Michael, C., Estrada, J. J., Cohen, A. B., ... & Schwamm, L. H. (2019). Patient and clinician experiences with telehealth for patient follow-up care. *The American Journal of Managed Care*, 25(1), 40–44.
- Erfanifa, A., Hashemi, S. A. H. G., Abbasi, Z., Mosleh, H., Zand, S., Atarod, M. M., ... & Ahmadi, S. (2024). Advantages and disadvantages of telemedicine in medicine: A review study. *Journal of Zabol Medical School*, 16(4), 1–12.
- Eze, N. D., Mateus, C., & Cravo Oliveira Hashiguchi, T. (2020). Telemedicine in the OECD: An umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation. *PLoS One*, 15(8), e0237585.
- Gajarawala, S. N., & Pelkowski, J. N. (2021). Telehealth benefits and barriers. *The Journal for Nurse Practitioners*, 17(2), 218–221.
- Garfan, S., Alamoodi, A. H., Zaidan, B. B., Al-Zobbi, M., Hamid, R. A., Alwan, J. K., ... & Momani, F. (2021). Telehealth utilization during the Covid-19 pandemic: A systematic review. *Computers in Biology and Medicine*, 138, 104878.
- Gopal, G., Suter-Crazzolara, C., Toldo, L., & Eberhardt, W. (2019). Digital transformation in healthcare—architectures of present and future information technologies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(3), 328–335.
- Gordon, H. S., Solanki, P., Bokhour, B. G., & Gopal, R. K. (2020). “I’m not feeling like I’m part of the conversation” patients’ perspectives on communicating in clinical video telehealth visits. *Journal of General Internal Medicine*, 35(6), 1751–1758.

- Gregory, N., Shukla, A. P., Noel, J. J., Alonso, L. C., Moxley, J., Crawford, A. J., ... & Czaja, S. J. (2023). The feasibility, acceptability, and usability of telehealth visits. *Frontiers in Medicine*, 10, 1198096.
- Haimi, M. (2023). The tragic paradoxical effect of telemedicine on healthcare disparities-a time for redemption: A narrative review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 23(1), 95.
- Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., & Suman, R. (2021). Telemedicine for healthcare: Capabilities, features, barriers, and applications. *Sensors International*, 2, 100117.
- Hall, J. L., & McGraw, D. (2014). For telehealth to succeed, privacy and security risks must be identified and addressed. *Health Affairs*, 33(2), 216–221.
- Haveland, S., & Islam, S. (2022). Key considerations in ensuring a safe regional telehealth care model: A systematic review. *Telemedicine and e-Health*, 28(5), 602–612.
- Holmgren, A. J., Thombley, R., Sinsky, C. A., & Adler-Milstein, J. (2023). Changes in physician electronic health record use with the expansion of telemedicine. *JAMA Internal Medicine*, 183(12), 1357–1365.
- Hsiao, V., Chandereng, T., Lankton, R. L., Huebner, J. A., Baltus, J. J., Flood, G. E., ... & Schneider, D. F. (2021). Disparities in telemedicine access: A cross-sectional study of a newly established infrastructure during the COVID-19 pandemic. *Applied Clinical Informatics*, 12(03), 445–458.
- Kaplan, B. (2020). Revisiting health information technology ethical, legal, and social issues and evaluation: Telehealth/telemedicine and COVID-19. *International Journal of Medical Informatics*, 143, 104239.
- Keesara, S., Jonas, A., & Schulman, K. (2020). Covid-19 and health care's digital revolution. *New England Journal of Medicine*, 382(23), e82.
- Knoll, K., Rosner, S., Gross, S., Dittrich, D., Lennerz, C., Trenkwalder, T., ... & Reinhard, W. (2023). Combined telemonitoring and telecoaching for heart failure improves outcome. *NPJ Digital Medicine*, 6(1), 193.
- Koçak, O., & Tiryaki, D. (2011). Sosyal devlet anlayışında sağlık politikalarının önemi ve sağlıkta dönüşüm programının değerlendirilmesi: Yalova örneği. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(19), 55–88.
- Kruse, C. S., Krowski, N., Rodriguez, B., Tran, L., Vela, J., & Brooks, M. (2017). Telehealth and patient satisfaction: A systematic review and narrative analysis. *BMJ Open*, 7(8), e016242.
- Ladin, K., Porteny, T., Perugini, J. M., Gonzales, K. M., Aufort, K. E., Levine, S. K., ... & Weiner, D. E. (2021). Perceptions of telehealth vs in-person visits among older adults with advanced kidney disease, care partners, and clinicians. *JAMA Network Open*, 4(12), e2137193.

- Leonardsen, A. C. L., Hardeland, C., Helgesen, A. K., & Grøndahl, V. A. (2020). Patient experiences with technology enabled care across healthcare settings-a systematic review. *BMC Health Services Research*, 20(1), 779.
- Mahtta, D., Daher, M., Lee, M. T., Sayani, S., Shishehbor, M., & Virani, S. S. (2021). Promise and perils of telehealth in the current era. *Current Cardiology Reports*, 23(9), 115.
- Mandal, S., Wiesenfeld, B. M., Mann, D. M., Szerencsy, A. C., Iturrate, E., & Nov, O. (2024). Quantifying the impact of telemedicine and patient medical advice request messages on physicians' work-outside-work. *NPJ Digital Medicine*, 7(1), 35.
- Maria, A. R. J., Serra, H., Castro, M. G., & Heleno, B. (2023). Telemedicine as a tool for continuing medical education. *Family Practice*, 40(4), 569–574.
- McLean, S., Sheikh, A., Cresswell, K., Nurmatov, U., Mukherjee, M., Hemmi, A., & Pagliari, C. (2013). The impact of telehealthcare on the quality and safety of care: A systematic overview. *PLoS One*, 8(8), e71238.
- Mehrotra, A., Huskamp, H. A., Nimgaonkar, A., Chaiyachati, K. H., Bressman, E., & Richman, B. (2022). Receipt of out-of-state telemedicine visits among Medicare beneficiaries during the COVID-19 pandemic. *JAMA Health Forum*, 3(9), e223013.
- Moore, M. (1999). The evolution of telemedicine. *Future Generation Computer Systems*, 15(2), 245–254.
- Ndwabe, H., Basu, A., & Mohammed, J. (2024). Post pandemic analysis on comprehensive utilization of telehealth and telemedicine. *Clinical eHealth*, 7, 5–14.
- Ojinnaka, C. O., Johnstun, L., Dunnigan, A., Nordstrom, L., & Yuh, S. (2024). Telemedicine reduces missed appointments but disparities persist. *American Journal of Preventive Medicine*, 67(1), 90–96.
- Omaghomi, T. T., Elufioye, O. A., Akomolafe, O., Anyanwu, E. C., & Odilibe, I. P. (2024). A comprehensive review of telemedicine technologies: Past, present, and future prospects. *International Medical Science Research Journal*, 4(2), 183–193.
- Paige, S. R., Bunnell, B. E., & Bylund, C. L. (2022). Disparities in patient-centered communication via telemedicine. *Telemedicine and e-Health*, 28(2), 212–218.
- Parimbelli, E., Bottalico, B., Losiouk, E., Tomasi, M., Santosuosso, A., Lanzola, G., ... & Bellazzi, R. (2018). Trusting telemedicine: A discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders. *International Journal of Medical Informatics*, 112, 90–98.

- Polinski, J. M., Barker, T., Gagliano, N., Sussman, A., Brennan, T. A., & Shrank, W. H. (2016). Patients' satisfaction with and preference for telehealth visits. *Journal of General Internal Medicine*, 31(3), 269–275.
- Rajkumar, E., Gopi, A., Joshi, A., Thomas, A. E., Arunima, N. M., Ramya, G. S., ... & Abraham, J. (2023). Applications, benefits and challenges of telehealth in India during COVID-19 pandemic and beyond: A systematic review. *BMC Health Services Research*, 23(1), 7.
- Reeves, J. J., Ayers, J. W., & Longhurst, C. A. (2021). Telehealth in the COVID-19 era: A balancing act to avoid harm. *Journal of Medical Internet Research*, 23(2), e24785.
- Rey Aldana, D., Reyes Santias, F., Mazón Ramos, P., Portela Romero, M., Cinza Sanjurjo, S., Álvarez Álvarez, B., ... & González-Juanatey, J. R. (2021). Cost and potential savings of electronic consultation and its relationship with reduction in atmospheric pollution. *Sustainability*, 13(22), 12436.
- Rumbold, J. M. M., & Pierscionek, B. (2017). The effect of the general data protection regulation on medical research. *Journal of Medical Internet Research*, 19(2), e47.
- Ryu, S. (2012). Telemedicine: Opportunities and developments in member states: Report on the second global survey on eHealth 2009 (global observatory for eHealth series, volume 2). *Healthcare Informatics Research*, 18(2), 153–155.
- Samancı, M. (2024). Sağlık hizmetlerinde dijitalleşme. *Journal of Health and Management (Sağlık ve Yönetim Dergisi)*, 1(1), 67–86.
- Samuels-Kalow, M., Jaffe, T., & Zachrison, K. (2021). Digital disparities: Designing telemedicine systems with a health equity aim. *Emergency Medicine Journal*, 38(6), 474–476.
- Santos, D. S., Batistelli, C. R. S., Lara, M. M. D. S., Ferreira, E. D. S., Moreira, T. R., & Cotta, R. M. M. (2022). The effectiveness of the use of telehealth programs in the care of individuals with hypertension and, or diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 76.
- Serhal, E., Kirvan, A., Sanches, M., & Crawford, A. (2020). Client satisfaction and experience with telepsychiatry: Development and validation of a survey using clinical quality domains. *Journal of Medical Internet Research*, 22(9), e19198.
- Shachak, A., & Alkureishi, M. A. (2020). Virtual care: A 'Zoombie' apocalypse?. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(11), 1813–1815.
- Shirzadfar, H., & Lotfi, F. (2017). The evolution and transformation of telemedicine. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 3(4), 303–306.

- Soyguder, S., & Karamuk, M. O. (2024). Telehealth from a patient perspective. *Journal of Optimization and Decision Making*, 3(2), 545–552.
- Steindal, S. A., Nes, A. A. G., Godskesen, T. E., Holmen, H., Winger, A., Österlind, J., ... & Klarare, A. (2023). Advantages and challenges of using telehealth for home-based palliative care: Systematic mixed studies review. *Journal of Medical Internet Research*, 25, e43684.
- Sun, C., Chrysikou, E., Savvopoulou, E., Hernandez-Garcia, E., & Fatah gen. Schieck, A. (2023). Healthcare built environment and telemedicine practice for social and environmental sustainability. *Sustainability*, 15(3), 2697.
- Tahsin, F., Bahr, T., Shaw, J., Shachak, A., & Gray, C. S. (2024). The relationship between treatment burden and the use of telehealth technologies among patients with chronic conditions: A scoping review. *Health Policy and Technology*, 13(2), 100855.
- Tao, Y., Vo, A., Wu, D., Lin, J., Seal, K., Mishra, A., & Brahma, A. (2024). Impact of telehealth on health disparities associated with travel time to hospital for patients with recurrent admissions: 4-year panel data analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 26, e63661.
- Tuckson, R. V., Edmunds, M., & Hodgkins, M. L. (2017). Telehealth. *New England Journal of Medicine*, 377(16), 1585–1592.
- Wakeman, M., Buckman, D. W., & El-Toukhy, S. (2025). Disparities in digital health care use in 2022. *JAMA Network Open*, 8(4), e255359.
- Zangiabadi, S., & Ali-Hassan, H. (2023). Effect of mode of healthcare delivery on job satisfaction and intention to quit among nurses in Canada during the COVID-19 pandemic. *PLOS Global Public Health*, 3(12), e0002675.

BÖLÜM 20

Multitravmalı Hastaya Hastane Öncesi ve Acil Serviste Kanıta Dayalı Yaklaşım

Halise Çınar¹ & Büşra Şahin²

¹ Öğr. Gör. Dr., Kurum Bilgisi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID: 0000-0002-6271-8021

² Dr. Öğr. Üyesi, Kurum Bilgisi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000- 0003-0341-4076

Multitravma, birden fazla anatomik bölge veya organ sisteminin aynı anda yaralandığı ve yaşamı tehdit eden fizyolojik bozuklukların eşlik edebildiği klinik bir durumdur. Multitravmalı hastalar, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle acil sağlık hizmetlerinin en kritik hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda prognoz; olay yerinden itibaren başlatılan erken, hızlı ve kanıta dayalı müdahalelere doğrudan bağlıdır (American College of Surgeons [ACS], 2018). Hastane öncesi bakım ile acil servis yönetimi arasındaki süreklilik, multitravmalı hastalarda hayatta kalımı belirleyen temel unsurlardan biridir. Bu bölümde, multitravmalı hastaya hastane öncesi ve acil serviste kanıta dayalı yaklaşım ilkeleri güncel kılavuzlar ışığında ele alınmaktadır.

Multitravmanın Tanımı ve Epidemiyolojisi

“Travma” sözcüğünün kökeni Eski Yunanca’ya dayanmakta olup derinin bütünlüğünün bozulduğu her tür “yaralanma” anlamına gelirken, “Çoklu travma/ Politravma” ise, iki veya daha fazla ayrı yaralanmanın varlığını, en az biri veya bunların kombinasyonunun hastanın hayatını tehlikeye sokması anlamına gelmektedir (Annak, M. İ., Bulut, H., 2021; Bayram et al., 2018). Multitravma kavramı ilk kez 1966 yılında Tscherne tarafından, karın, göğüs veya kafa bölgelerinden en az ikisinde ağır yaralanması bulunan ya da bu bölgelerden birindeki ağır yaralanmaya ekstremitelerde yaralanmasının eşlik ettiği hastaları tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (Tscherne, 1966). Daha sonra 1975 yılında Border, multitravmayı iki veya daha fazla klinik açıdan anlamlı yaralanması bulunan hasta olarak özetlemiştir. Bunu takiben Ostern, multitravma kavramını yeniden tanımlayarak, en az biri yaşamı tehdit edici nitelikte olmak üzere iki veya daha fazla lezyonu bulunan hastalar şeklinde güncellemiştir (Oestern & Regel, 1997). Son yıllarda multitravma kavramının daha objektif ve klinik olarak anlamlı biçimde tanımlanmasına yönelik yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Berlin multitravma tanımı, iki veya daha fazla farklı vücut bölgesinde Kısaltılmış Yaralanma Ölçeği (Abbreviated Injury Scale - AIS) ≥ 3 düzeyinde yaralanması bulunan ve buna ek olarak belirli fizyolojik veya klinik risk göstergelerinden en az birini taşıyan hastaları kapsamaktadır. Bu ek parametreler;

- Glasgow Koma Skalası (GKS) ≤ 8 ,
- Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg,
- Parsiyel tromboplastin zamanı ≥ 40 saniye veya uluslararası normalize oran (INR) $\geq 1,4$
- 70 yaş ve üzeri olma kriterlerini içermektedir (Pape et al., 2014).

Multitravma, genellikle yüksek enerjili travma mekanizmaları (yüksekten düşme, araç içi trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları) sonucunda ortaya çıkar.

Dünya Sağlık Örgütü, travmayı özellikle genç erişkinlerde başlıca ölüm nedenlerinden biri olarak tanımlamaktadır (Mock et al., 2004). Yaşlı popülasyonda ise düşük enerjili travmalar bile multitravma ile sonuçlanabilmektedir. Multitravmalı olgular, acil birimlerde hızlı bir şekilde değerlendirilmesi gereken olgulardır (Yağmur et al., 2000).

Travma, günümüzde küresel ölçekte en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Hem endüstrileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde travma, mortalite ve iş gücü kaybının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (World Health Organization (WHO, 2018). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık beş milyon kişi travmaya bağlı nedenlerle yaşamını yitirmekte olup, travma kritik hastalıklar ve ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır (WHO, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yayınladığı rapora göre 2016 yılında Türkiye'nin toplam nüfusu 79.512.424 olup aynı yıl içerisinde bildirilen trafik kazası kaynaklı ölüm sayısı 7300'dür (WHO, 2018). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2024 yılında %36,0 ile dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümler ilk sırada yer alırken. %3,9 ile dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler nedeniyle gerçekleşen ölümler 7. Sırada yer almaktadır (TÜİK, 2024).

Kasıtsız yaralanmalar, özellikle çocukluk çağında önemli bir mortalite nedeni olup, 1–4 yaş grubunda ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alırken, tüm yaş grupları dikkate alındığında beşinci sırada bulunmaktadır (WHO, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılı verileri, travmaya bağlı ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturduğunu ve bu oranın sıtma, tüberküloz ve HIV/AIDS gibi bulaşıcı hastalıklardan belirgin ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir (WHO, 2018).

Travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %30'unun, yaralanmayı izleyen ilk dakikalar ve ilk birkaç saat içerisinde gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu erken dönem ölümleri sıklıkla epidural veya subdural kanamalar, hemopnömotoraks, dalak rüptürü, karaciğer laserasyonları, pelvik kırıklar ve ciddi kan kaybına yol açan diğer yaralanmalar oluşturmaktadır (“ATLS,” 2018). “Altın saat” olarak tanımlanan bu kritik zaman diliminde gerçekleştirilen erken ve etkili müdahalelerin, hastaların yaşam şansını belirgin şekilde artırdığı vurgulanmaktadır (“ATLS,” 2018).

Bununla birlikte, yaralanan hastaların yaklaşık %20'sinin genellikle günler veya haftalar içerisinde hastanede sepsis, devam eden kanama, hipotermi ya da çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği bildirilmektedir (WHO, 2018). Travma yalnızca mortaliteye değil, aynı zamanda vücut bütünlüğünü geçici veya kalıcı olarak bozan, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan sağlık sorunlarına da yol açmaktadır (WHO, 2018).

Özellikle çoklu travmaya maruz kalan bireylerde iyileşme süreci uzun yıllar alabilmekte ve bu durum günlük yaşam aktivitelerinin yarı bağımlı ya da tam bağımlı şekilde sürdürülmesine neden olabilmektedir (Haider et al., 2020).

Hastane Öncesi Dönemde Kanıta Dayalı Yaklaşım

1. **Olay Yeri Güvenliği ve İlk Değerlendirme:** Hastane öncesi dönemde ilk basamak olay yeri güvenliğinin sağlanmasıdır. Sağlık personelinin güvenliği sağlandıktan sonra travma mekanizması hızla değerlendirilir. Multitravma şüphesi olan tüm hastalar potansiyel majör travma hastası olarak kabul edilmelidir (ACS, 2018).

2. **Primer Değerlendirme: ABCDE:** Multitravmalı hastaya yaklaşımda evrensel olarak kabul edilen algoritma ABCDE yaklaşımıdır. Bu sistematik yaklaşım, hayatı tehdit eden sorunların önceliklendirilmesini sağlar (ACS, 2018).

A – Airway ve Servikal Stabilizasyon: Hava yolu açıklığı değerlendirilirken servikal omurga immobilizasyonu eş zamanlı sağlanmalıdır. Bilinç düzeyi bozulmuş hastalarda ileri hava yolu yönetimi planlanmalıdır.

B – Breathing: Solunum sayısı, göğüs ekspansiyonu ve oksijen saturasyonu değerlendirilir. Tansiyon pnömotoraks ve masif hemotoraks gibi yaşamı tehdit eden durumlar erken dönemde tanınmalıdır.

C – Circulation: Hastaların dolaşımı değerlendirilmelidir. Masif dış kanamaların erken kontrolü mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Turnike ve doğrudan bası gibi yöntemler kanıta dayalı olarak önerilmektedir (Spahn et al., 2023).

D – Disability: Glasgow Koma Skalası ile nörolojik durum değerlendirilmelidir.

E – Exposure: Hastanın tüm vücudu değerlendirilirken hipotermiden korunma sağlanmalıdır.

3. **Hastane Öncesi Temel İlkeler:** Hastane öncesi bakımda temel hedef, sahada geçirilen süreyi kısaltarak hastayı uygun donanıma sahip bir travma merkezine hızla ulaştırmaktır. “Scoop and run” yaklaşımı, özellikle hemodinamik olarak instabil hastalarda önerilmektedir (Mock et al., 2004). Travmalı hastalarda, hastane öncesi dönemde olay yerinde müdahale süresini en aza indirerek hızlı nakli hedefleyen **al ve götür (scoop and run) yaklaşımı**, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

Acil Serviste Kanıta Dayalı Yaklaşım

1. **Travma Ekibinin Organizasyonu:** Acil serviste multitravmalı hastaların yönetimi multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir. Travma ekibinin

önceden organize edilmesi, müdahale sürelerini kısaltmakta ve klinik sonuçları iyileştirmektedir (ACS, 2018).

2. Primer Değerlendirme ve Resüsitasyon: Acil serviste primer değerlendirme hastane öncesi ABCDE yaklaşımının devamı niteliğindedir. Dolaşım bozukluğu olan hastalarda kontrollü sıvı resüsitasyonu ve erken kan ürünü kullanımı önerilmektedir. Avrupa Majör Kanama Kılavuzu, travmalı hastalarda erken dönemde dengeli kan ürünü kullanımını önermektedir (Rossaint et al., 2023).

3. Sekonder Değerlendirme: Sekonder değerlendirme, primer değerlendirme tamamlandıktan sonra yapılır ve ayrıntılı baştan ayağa muayeneyi içerir. Hemodinamik olarak stabil multitravmalı hastalarda tüm vücut bilgisayarlı tomografi, yaralanmaların hızlı ve doğru tanınmasını sağlar (ACS, 2018).

Hemşirelik Yaklaşımı

Multitravmalı hastanın bakım sürecinde hemşireler; sürekli klinik izlemin sağlanması, erken dönemde gerekli girişimlerin uygulanması ve ekip içi etkin iletişimin sürdürülmesi açısından merkezi bir rol üstlenmektedir (Özkan & Arslan, 2022). Kapalı döngü iletişim yaklaşımının benimsenmesi ve standart bakım protokollerinin uygulanması, hasta güvenliğinin artırılmasında önemli katkı sağlamaktadır. Çoklu travmalı hastalarda travma yönetimi yalnızca tanı ve tedavi basamaklarıyla sınırlı olmayıp, bakımın planlanması, uygulanması ve sonuçlarının sistematik olarak izlenmesini de kapsamaktadır. Travma ekibinin ayrılmaz bir parçası olan hemşireler, acil müdahale sürecinde hastada gelişebilecek olası komplikasyonların erken dönemde belirlenmesi, bireyselleştirilmiş bakım ve tedavi planlarının oluşturulması ile bakım sonuçlarının değerlendirilmesinde kritik sorumluluklar üstlenmektedir (Biz et al., 2016). Travmatik yaralanmayı takiben organizmada stres yanıtı gelişmekte; bu yanıt endokrin, metabolik ve immünolojik sistemleri içeren karmaşık bir fizyopatolojik süreçle karakterize olmaktadır (Akbulut, 2025; Desborough, 2000).

Travmaya yanıt olarak endokrin sistemde, hipofiz hormonlarının salınımında artış ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunda belirgin yükselme meydana gelmektedir. Bu süreçte hipofizin ön lobundan adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu, arka lobundan antidiüretik hormon (ADH) salgılanırken; adrenal korteksten kortizol ve aldosteron gibi katabolik hormonların düzeyleri artmakta, buna karşılık insülin gibi anabolik hormonların salınımı baskılanmaktadır (Akbulut, 2025). Ortaya çıkan hormonal değişiklikler, böbrek ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde etkili olmakta; pankreastan glukagon salınımı artarken insülin sekresyonu azalmaktadır (Desborough, 2000). Katabolik hormonların baskın hale gelmesiyle birlikte metabolik yanıt

gelişmekte ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında belirgin değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu metabolik süreç; taşikardi, takipne, hipertermi, artmış oksijen tüketimi, yükselmiş enerji gereksinimi, negatif azot dengesi, protein katabolizması ve glukoneogenez artışı ile karakterizedir (Akbulut, 2025; Şimşek et al., 2014). İmmünolojik yanıt kapsamında ise organizma, travmaya sitokinler ve endotel kaynaklı mediyatörler aracılığıyla yanıt vermekte; bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Sistemik inflamasyon sürecinde hipertermi, taşikardi, lökositoz ve hiperventilasyon gözlenirken, eş zamanlı olarak koagülasyon mekanizmaları ve vazomotor fonksiyonlarda bozulmalar meydana gelmektedir (Akbulut, 2025).

Çoklu travmalı hastanın yönetiminde görev alan ve hemşirelik tanılarını belirleyerek bakım uygulamalarını yürüten hemşirelerin, travmanın nedenini ve oluş mekanizmasını ayrıntılı biçimde bilmesi temel bir gerekliliktir (Algier et al., 2004). Travma mekanizmasının doğru şekilde anlaşılması; yaralanma tiplerinin öngörülmesi, klinik seyrin tahmin edilmesi ve uygun tanısal girişimlerin planlanması açısından yol gösterici olmaktadır. Hemşirelerin travmaya karşı organizmada gelişen fizyopatolojik yanıtları kavraması, bakım planlarını bu doğrultuda yapılandırması ve girişimlerini sistematik biçimde uygulaması, planlı ve etkili bir travma yönetiminin gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır. Etkin ve planlı bir travma yönetimi sayesinde mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlandırılması mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak, multitravmalı hastaya hastane öncesi ve acil servis ortamında uygulanan kanıta dayalı yaklaşımlar, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında belirleyici bir rol oynamaktadır. Standart algoritmaların kullanımı, multidisipliner ekip çalışmasının etkin biçimde yürütülmesi ve güncel klinik kılavuzlara uyum, başarılı bir travma yönetiminin temel bileşenleri olarak öne çıkmaktadır.

Kaynakça

- Akbulut, G. (2025). Travmaya Sistemik Cevap. In N. Akkapulu (Ed.), *Türk Cerrahi derneği Yeterlilik Okulu ders Notları* (2nd ed., pp. 1–5). Zet Akademik Yayıncılık.
- Algier, L., Abbasoğlu, A., Pınar, G., Şahin, Z., Temurlenk, H., Atay, D., Duman, A., & Akan, D. (2004). Travmalı Hastalarda Hemşirelik Girişimleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/article/33795>
- Annak, M. İ., Bulut, H. (2021). Çoklu Travma Fizyolojisi Ve Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu. *Türk Hemşireler Derneği Dergisi*, 2(1), 105–116.
- ATLS. (2018). In S. Henry, K. Brasel, & R. M. Stewart (Eds.), *Advanced Trauma Life Support* (10th ed.). American College of Surgeons. <https://doi.org/10.1002/9781119565925.ch3>
- Bayram, S., Duman, R., & Demirtaş, B. (2018). Üç İnsan, Bir Olay, Üç Farklı Travmatik Deneyim Süreci. *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*, 1(1), 165–182.
- Biz, C., Buffon, L., Marin, R., & Petrova, N. (2016). Orthopaedic nursing challenges in poly-traumatised patient management: A critical analysis of an Orthopaedic and Trauma Unit. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*, 23, 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijotn.2016.04.003>
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1), 109–117. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>
- Haider, A. H., Herrera-Escobar, J. P., Al Rafai, S. S., Harlow, A. F., Apoj, M., Nehra, D., Kasotakis, G., Brasel, K., Kaafarani, H. M. A., Velmahos, G., & Salim, A. (2020). Factors associated with long-term outcomes after injury: Results of the functional outcomes and recovery after trauma emergencies (FORTE) multicenter cohort study. *Annals of Surgery*, 271(6), 1165–1173. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003101>
- Mock, C., Lormand, J., Goosen, J., Joshipura, M., & Peden, M. (2004). Guidelines for Essential Trauma Care. In WHO (Ed.), *World Health Organization*. World Health Organization. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2005.08.004>
- Oestern, H., & Regel, G. (1997). Allgemeine Aspekte. In H. Tscherne & G. Unfallchirurgie Regel (Eds.), *Trauma Management* (Springer, pp. 225–238).
- Özkan, S., & Arslan, E. (2022). İntrakraniyal Basınç Artışının İnvaziv İzleminde Hemşirelik Yönetimi. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 5(1), 47–53. <https://doi.org/10.54189/hbd.982023>
- Pape, H. C., Lefering, R., Butcher, N., Peitzman, A., Leenen, L., Marzi, I., Lichte, P., Josten, C., Bouillon, B., Schmucker, U., Stahel, P., Giannoudis, P., &

- Balogh, Z. (2014). The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new “Berlin definition.” *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 77(5), 780–786. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000453>
- Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., ... Spahn, D. R. (2023). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care*, 27(80), 1–45. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>
- Şimşek, T., Şimşek, H. U., & Cantürk, N. Z. (2014). Travmaya Cevap ve Metabolik Değişiklikler: Posttravmatik metabolizma. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 30(3), 153–159. <https://doi.org/10.5152/UCD.2014.2653>
- Tscheme, H. (1966). The Treatment of the Seriously Injured at an Emergency Station. *Chirurg*, 37(6), 249–252.
- TÜİK. (2024). *Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2024-54195>
- WHO. (2018). *Global status Report On Road Safety*.
- Yağmur, Y., Uğur, M., Kara, İ. H., Güloğlu, C., Aldemir, M., & Kiraz, M. (2000). Acil Servise Başvuran Multitравmalı Olgularda, Travma Skorları İle AT-III , Trombosit Sayısı, APTT , PT ve Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *T Klin Tıp Bilimleri*, 20, 123–131.

BÖLÜM 21

Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım

Halise Çınar¹ & Büşra Şahin²

¹ Öğr. Gör. Dr., Kurum Bilgisi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID: 0000-0002-6271-8021

² Dr. Öğr. Üyesi, Kurum Bilgisi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000- 0003-0341-4076

Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi ve Önemi

Kafa travmaları, acil müdahale gerektiren klinik tablolar arasında yer almakta olup, aynı zamanda önlenabilir ciddi morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Travmaya bağlı ölümler, özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genç nüfus açısından önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu ölümlerin büyük bir bölümünden kafa travmaları sorumlu olup, literatürde bildirilen çalışmalarda travmaların yarısından fazlasının kafa bölgesini ilgilendirdiği gösterilmiştir Karasu vd.,2009; Işık vd.,2011; Schouten vd.,2015)

Kafa travmasına maruz kalan bireylerde gelişebilen kalıcı nörolojik hasarlar, yalnızca hastaların yaşam kalitesini düşürmekle sınırlı kalmamakta; aynı zamanda aile bireyleri üzerinde psikososyal ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Uzun süreli bakım gereksinimi, iş gücü kaybı ve artan sağlık harcamaları nedeniyle kafa travmaları, sağlık sistemleri ve ülke ekonomileri üzerinde ciddi ve sürdürülebilir bir mali yük meydana getirmektedir.

Bu bağlamda, kafa travmalarına yönelik yaklaşımlar yalnızca tanı ve tedavi süreçleriyle sınırlı tutulmamalı; travmanın oluşumunu engellemeye yönelik koruyucu stratejiler de öncelikli olarak ele alınmalıdır. Etkili ve sürdürülebilir önleyici programların geliştirilebilmesi için güvenilir epidemiyolojik verilerin elde edilmesi büyük önem taşımaktadır. Mevcut verilerin yetersiz kaldığı durumlarda ise yeni düzenlemelerin yapılması ve koruyucu sağlık politikalarının hayata geçirilmesi gerekmektedir.

Rutland-Brown ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada, her yıl yaklaşık 1,1 milyon kişinin kafa travması nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurduğu, bu olguların yaklaşık 235 bininin hastaneye yatırılarak tedavi edildiği ve yaklaşık 50 bin kişinin kafa travmasına bağlı nedenlerle yaşamını yitirdiği bildirilmiştir Bu veriler, kafa travmalarının bireysel ve toplumsal düzeyde taşıdığı önemi açıkça ortaya koymaktadır.(Ruthlan Brown.,2011; Schouten vd.,2015)

Kafa travması, acil servis başvurularının önemli bir bölümünü oluşturan ve yüksek mortalite ile morbidite riski taşıyan klinik bir durumdur. Travmatik beyin yaralanması (TBY), yalnızca travma anında oluşan primer beyin hasarı ile sınırlı kalmayıp, izleyen süreçte gelişebilen sekonder beyin hasarı nedeniyle de yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle kafa travmalı hastaların acil serviste erken tanınması, hızlı stabilizasyonu ve kanıta dayalı yaklaşımlar doğrultusunda yönetilmesi hasta prognozu açısından kritik öneme sahiptir. Acil yaklaşımda amaç; hipoksi, hipotansiyon ve artmış intrakraniyal basınç gibi

sekonder hasar nedenlerinin önlenmesi ve beyin perfüzyonunun korunmasıdır (NICE, 2023).

Kafa Travmasının Tanımı ve Sınıflandırılması

Kafa travması, dış bir mekanik kuvvetin etkisiyle kafa ve beyin dokusunda meydana gelen yapısal veya fonksiyonel hasar olarak tanımlanmaktadır. Klinik şiddetine göre kafa travmaları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmaktadır. Glasgow Koma Skalası (GKS) bu sınıflamada temel ölçüt olup (Teasdale & Jennett, 1974); GKS 13–15 hafif, 9–12 orta, 8 ve altı ağır kafa travması olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca kafa travmaları açık ve kapalı travmalar şeklinde sınıflandırılmakta; primer hasar (kontüzyon, laserasyon, hematoma) ve sekonder hasar (hipoksi, hipotansiyon, beyin ödemi) ayrımı klinik yönetimde belirleyici olmaktadır.

Kafa Travmasında Fizyopatoloji

Primer beyin hasarı travma anında oluşur ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Sekonder beyin hasarı ise travma sonrası gelişen hipoksi, hipotansiyon, hiperkapni, hipoglisemi ve artmış intrakraniyal basınç gibi faktörlere bağlıdır. Artmış intrakraniyal basınç, serebral perfüzyon basıncını azaltarak beyin dokusunda iskemiye yol açar. Bu süreçte inflamatuvar yanıt, sitokin salınımı ve hücrel ödeme gelişmekte, nöronal hasar derinleşmektedir. Acil servisteki yaklaşımın temel hedefi, bu sekonder hasar mekanizmalarının erken dönemde önlenmesidir.

Kafa Travmalı Hastanın Acil Serviste İlk Değerlendirmesi

Primer Değerlendirme (ABCDE Yaklaşımı): Kafa travmalı hastaya yaklaşımda ATLS (Advanced Trauma Life Support) ilkeleri esas alınmalıdır (American College of Surgeons, 2018):

- **A (Airway):** Servikal omurga immobilizasyonu sağlanarak havayolu açıklığı değerlendirilir. Bilinç düzeyi düşük hastalarda aspirasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- **B (Breathing):** Oksijenizasyon ve ventilasyon değerlendirilir. Hipoksi sekonder beyin hasarının en önemli nedenlerinden biridir.
- **C (Circulation):** Hipotansiyonun önlenmesi esastır. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde tutulması hedeflenir.
- **D (Disability):** Nörolojik değerlendirme yapılır; GKS, pupil yanıtları ve lateralizan bulgular izlenir.
- **E (Exposure):** Hasta tamamen değerlendirilir ve hipotermiden korunur.

Glaskow Koma Skalası: Glasgow Koma Skalası, bilinç düzeyinin objektif değerlendirilmesini sağlar ve prognozun öngörülmesinde önemli bir göstergedir. GKS'nin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, nörolojik kötüleşmenin erken saptanmasına olanak tanır.

Tanısal Yaklaşım

Acil serviste kafa travmalı hastalarda beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) altın standart görüntüleme yöntemidir. Bilinç kaybı, GKS düşüklüğü, fokal nörolojik defisit, tekrarlayan kusma, antikoagülan kullanımı ve yaşlı hasta grubu BT endikasyonları arasında yer almaktadır (NICE, 2023). Servikal omurga yaralanması eşlik edebileceğinden uygun görüntüleme yapılmalıdır.

Kafa Travmasında Acil Tedavi ve Müdahaleler

Kafa travmasında tedavi yaklaşımı, hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Havayolu güvenliği sağlanmalı, oksijen satürasyonu ≥ 94 olacak şekilde oksijen verilmelidir. Hipotansiyon agresif şekilde önlenmeli, gerekirse sıvı ve kan ürünleri uygulanmalıdır. Artmış intrakraniyal basınç şüphesinde hiperosmolar tedavi (mannitol veya hipertonic salin) planlanabilir. Posttravmatik nöbet riski olan hastalarda antiepileptik profilaksi düşünülmelidir. Cerrahi müdahale gerektiren durumlarda beyin cerrahisi konsültasyonu gecikmeden sağlanmalıdır.

Kafa Travmalı Hastaya Acil Serviste Hemşirelik Bakımı ve İzlem

Kafa travmalı hastaların acil servisteki bakımında hemşireler; sürekli nörolojik izlem, erken komplikasyonların tanınması ve bakımın koordinasyonunda kritik rol üstlenmektedir (Bulechek et.al 2018; Herdman. & Kamitsuru, 2021; Moorhead, 2018).

Aşağıda, daha önce sunduğum akademik yorum metni, kitap bölümü formatına uygun şekilde, metin içi atıflar ve kaynak kısaltmaları (örn. NANDA-I, NIC, NOC, BTF, CDC) kullanılarak yeniden yazılmıştır. Metin, doğrudan kitap bölümüne yerleştirilebilir durumdadır.

Kafa Travmalı Hastada Hemşirelik Tanılarının Kanıta Dayalı Değerlendirilmesi

Kafa travması, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyreden, erken ve bütüncül bakım gerektiren önemli bir klinik durumdur. Bu süreçte hemşirelik bakımı; sekonder beyin hasarının önlenmesi, yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi ve hasta ile ailesinin desteklenmesi açısından temel bir rol üstlenmektedir. Bu bölümde ele alınan hemşirelik tanıları, NANDA International (NANDA-I) sınıflandırması temel alınarak belirlenmiş olup, kafa travmalı

hastalarda en sık karşılaşılan fizyolojik ve psikososyal bakım gereksinimlerini kapsamaktadır (NANDA-I, 2021).

Etkisiz Serebral Doku Perfüzyonu

Kafa travması sonrası serebral perfüzyonun bozulması, sekonder beyin hasarının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bilinç düzeyinde değişiklikler, pupil anomalileri ve Glasgow Koma Skoru'nun 8 ve altında olması, yetersiz serebral perfüzyonun klinik göstergeleri arasında yer almaktadır (BTF, 2016). Bu tanıya yönelik olarak planlanan hemşirelik girişimleri; sürekli nörolojik değerlendirme, vital bulguların yakından izlenmesi ve hipoksi ile hipotansiyonun önlenmesini içermektedir. Bu girişimler, Nursing Interventions Classification (NIC) önerileriyle uyumlu olup, nörolojik durumun stabilizasyonunu hedefleyen Nursing Outcomes Classification (NOC) sonuçlarıyla örtüşmektedir (NIC, 2018; NOC, 2018).

Etkisiz Solunum Örüntüsü

Travmatik beyin hasarı, bilinç düzeyindeki azalma ve solunum merkezinin etkilenmesi nedeniyle solunum örüntüsünde bozulmalara yol açabilmektedir. Hipoventilasyon, takipne ve oksijen saturasyonunda düşme, kafa travmalı hastalarda sık gözlenen bulgular arasındadır (Carney ve ark., 2017). Havayolu açıklığının sağlanması, oksijen ve/veya mekanik ventilasyon desteği verilmesi ve aspirasyon riskine yönelik önlemler, NIC kapsamında önerilen temel hemşirelik girişimleridir. Bu girişimlerin amacı, yeterli gaz değişiminin sürdürülmesi ve hipoksinin önlenmesidir (NIC, 2018).

Sıvı Hacminde Azalma Riski

Kafa travması sıklıkla sistemik travmalar ve kan kaybı ile birlikte seyredabilmektedir. Hipovolemi, serebral perfüzyonu olumsuz etkileyerek ikincil beyin hasarını artırabilmektedir. Bu nedenle damar yolu açılması, uygun sıvı replasmanının sağlanması ve idrar çıkışının izlenmesi, hemodinamik stabilitenin korunmasında kritik öneme sahiptir (Urden ve ark., 2020). Belirlenen hemşirelik girişimleri, NOC kapsamında tanımlanan hemodinamik stabilite sonucunu desteklemektedir (NOC, 2018).

Enfeksiyon Riski

Açık kafa travmaları ve invaziv girişimler, enfeksiyon gelişimi açısından önemli risk faktörleri oluşturmaktadır. Aseptik tekniklere uyulması, düzenli yara bakımı ve enfeksiyon belirtilerinin izlenmesi, enfeksiyonun önlenmesine yönelik temel hemşirelik uygulamalarıdır (Hudak ve Gallo, 2018). Bu yaklaşım, NANDA-I tarafından tanımlanan enfeksiyon riski tanısı ile uyumlu olup,

enfeksiyon gelişmemesini hedefleyen NOC sonuçlarını desteklemektedir (NANDA-I, 2021; NOC, 2018).

Akut Konfüzyon

Kafa travmasına bağlı bilinç dalgalanmaları, ajitasyon ve yönelim bozukluğu, akut konfüzyon tablosuna yol açabilmektedir. Çevresel uyaranların azaltılması ve güvenli bir bakım ortamının sağlanması, hastanın oryantasyonunun desteklenmesi açısından önemlidir. Literatürde, uygun çevresel düzenlemelerin ve sürekli hemşirelik izleminin konfüzyon süresini kısaltabileceği bildirilmektedir (NANDA-I, 2021).

Aile Süreçlerinde Bozulma

Kafa travması, ani gelişen ve belirsizlik içeren bir durum olması nedeniyle hasta yakınları üzerinde yoğun stres yaratmaktadır. Ailenin hastalık süreci hakkında bilgilendirilmesi ve destekleyici iletişimin sürdürülmesi, bakım sürecine uyumu artırmakta ve psikososyal yükü azaltmaktadır (Tosun ve Temel, 2019). Bu tanı, hemşirelik bakımının hasta merkezli olmasının yanı sıra aile merkezli bir yaklaşımı da benimsediğini göstermektedir (NANDA-I, 2021).

Bu bölümde ele alınan NANDA-I hemşirelik tanıları, NIC girişimleri ve NOC sonuçları; kafa travmalı hastaların nörolojik, solunumsal, hemodinamik ve psikososyal gereksinimlerini bütüncül bir yaklaşımla ele almaktadır. Söz konusu yapı, Brain Trauma Foundation (BTF) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) önerileriyle uyumlu olup, kanıta dayalı hemşirelik bakımının klinik uygulamalara ve akademik çalışmalara entegrasyonuna olanak sağlamaktadır (BTF, 2016; CDC, 2004).

Acil Serviste Kafa Travmalı Hastada Hemşirelik Tanıları

(NANDA–NIC–NOC Tablosu)

NANDA-I Hemşirelik Tanısı	Tanımlayıcı Özellikler	NIC (Hemşirelik Girişimleri)	NOC (Beklenen Sonuçlar)
Etkisiz Serebral Doku Perfüzyonu	Bilinç değişikliği, pupil anormallliği, $GKS \leq 8$	Sürekli nörolojik izlem, vital bulgu takibi, hipoksi ve hipotansiyonun önlenmesi	Nörolojik durumun stabilizasyonu
Etkisiz Solunum Örüntüsü	Hipoventilasyon, takipne, düşük SpO_2	Havayolu güvenliği, oksijen/ventilasyon desteği, aspirasyon önlemleri	Yeterli solunum fonksiyonu
Sıvı Hacminde Azalma Riski	Kan kaybı, hipovolemi	IV erişim sağlama, sıvı replasmanı, idrar çıkışı takibi	Hemodinamik stabilite
Enfeksiyon Riski	Açık kafa travması, invaziv girişimler	Aseptik teknik, yara bakımı, enfeksiyon belirtilerinin izlenmesi	Enfeksiyon gelişmemesi
Akut Konfüzyon	Bilinç dalgalanmaları, ajitasyon	Çevresel uyaranların azaltılması, güvenli ortam sağlanması	Bilinç düzeyinde iyileşme
Aile Süreçlerinde Bozulma	Ani travma, belirsizlik	Aileyi bilgilendirme, destekleyici iletişim	Ailenin bakım sürecine uyum sağlanması

Özel Durumlar

Yaşlı hastalarda beyin atrofisine bağlı olarak subdural hematom riski artmakta ve semptomlar geç ortaya çıkabilmektedir. Antikoagölan kullanan hastalarda kanama riski yüksek olduğundan yakın izlem gereklidir. Pediatrik hastalarda ise klinik bulgular yaşa göre farklılık gösterebilmektedir.

Komplikasyonlar ve Prognoz

Kafa travmasına bağlı komplikasyonlar arasında beyin ödemi, intrakraniyal hematomlar, posttravmatik epilepsi ve uzun dönem nörokognitif bozukluklar yer almaktadır. Prognoz; travmanın şiddeti, erken müdahale ve sekonder hasarın önlenmesi ile yakından ilişkilidir.

Sonuç

Kafa travmasında acil yaklaşım; hızlı değerlendirme, erken stabilizasyon ve kanıta dayalı tedavi ilkeleri doğrultusunda yürütülmelidir. Multidisipliner ekip çalışması ve hemşirelik bakımının sistematik biçimde uygulanması, sekonder beyin hasarının önlenmesinde ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde temel rol oynamaktadır.

Kaynakça

- American College of Surgeons. (2018). ATLS: Advanced trauma life support student course manual (10th ed.).
- Brain Trauma Foundation. (2016). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury (4th ed.). Brain Trauma Foundation.
- Bulechek, G. M., Butcher, H. K., Dochterman, J. M., & Wagner, C. M. (Eds.). (2013). Nursing interventions classification (NIC) (6th ed.). Elsevier.
- Bulechek, G. M., Butcher, H. K., Dochterman, J. M., & Wagner, C. M. (2018). Nursing interventions classification (NIC) (7th ed.). Elsevier.
- Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R., Harris, O. A., Kisson, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J., Wright, D. W., & Ghajar, J. (2017). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2004). Traumatic brain injury in the United States: A report to Congress. Author.
- Herdman, T. H., & Kamitsuru, S. (Eds.). (2021). NANDA International nursing diagnoses: Definitions & classification, 2021-2023 (12th ed.). Thieme.
- Hudak, C. M., & Gallo, B. M. (2018). Critical care nursing: A holistic approach (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Işık HS, Bostancı U, Yıldız Ö, Özdemir C, Gökyar A. Kafa travması nedeniyle tedavi edilen 954 erişkin olgunun retrospektif değerlendirilmesi: Epidemiyolojik çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*. 2011;1:46-7.
- Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, Hepgül KT, İmer M, Dolaş İ et al. Kafa travmalı hastalarda epidemiyolojik çalışma. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*. 2009; 2: 159-63.
- Kırış T, İş M, İmer M, Güleç İ, Hepgül K, Ünal F ve ark. Nöroşirürjide travma pratiği, prospektif epidemiyolojik çalışma. *Ulus Travma Derg* 1998;4:281-4.
- Moorhead, S., Swanson, E., Johnson, M., & Maas, M. L. (Eds.). (2018). Nursing outcomes classification (NOC) (6th ed.). Elsevier.
- NANDA International. (2021). NANDA International nursing diagnoses: Definitions and classification 2021–2023 (12th ed.). Thieme.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). Head injury: Assessment and early management (NICE Guideline NG232).

- Özkan, S., & Arslan, E. (2022). İntrakraniyal Basınç Artışının İnvaziv İzleminde Hemşirelik Yönetimi. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 5(1), 47-53. <https://doi.org/10.54189/hbd.982023>
- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(6):544-548. doi:10.1097/00001199-200611000-00009
- Schouten, K. A., de Niet, G. J., Knipscheer, J. W., Kleber, R. J., & Hutschemaekers, G. J. (2015). The effectiveness of art therapy in the treatment of traumatized adults: a systematic review on art therapy and trauma. *Trauma, violence & abuse*, 16(2), 220–228. <https://doi.org/10.1177/1524838014555032>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *The Lancet*, 304(7872), 81-84.
- Tosun, N., & Temel, A. B. (2019). Travma hastasında hemşirelik bakımı. In A. Karadakovan & F. Eti Aslan (Eds.), *Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım* (pp. 821–840). Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Urden, L. D., Stacy, K. M., & Lough, M. E. (2020). *Critical care nursing: Diagnosis and management* (9th ed.). Elsevier.

BÖLÜM 22

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: biyouyumluluk, 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 örtülemede 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 translüensi 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) [34,35]:

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, Alsuhaibani 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 23

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

Ceylan Çağır 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'nin 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 etiyojisi 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 ilişkisi

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 örneklemde 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 gözlemlemişlerdir (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 çalışmada 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) mi 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 tanılarını, 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 Fearne, 2008; Kusu 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 Fearn de güçlü bir ilişki bulmuş, ancak karışık antibiyotik kullanımının kontrol grubunda daha yaygın olduğunu saptamışlardır (Whatling ve Fearn, 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 amelogeneze üzerine doğrudan mı yoksa dolaylı bir etkiyi mi yansıttığı henüz net değildir.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Aine, L. et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J. Oral Pathol. Med.* 2000;9(8):403–9.
4. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53–8.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(2):73–83.
9. 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.
10. 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.
11. Fagrell TG, W. Dietz, B. Jälevik, J.G. Norén, Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars, *Acta. Odontol. Scand* 2010;68(4):215–22.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Hubbard MJ. Molar hypomineralization: what is the US experience? *J. Am. Dent. Assoc* 2018;149(5):329–330.
23. Jalevik 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.

24. 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.
25. 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.
26. Kameli S, N. Moradi-Kor, R. Tafaraji, R. Ghorbani, H. Farzadmneesh, 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.
27. 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.
28. 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.
29. Kuşçu OO, N. Sandalli, S. Dikmen, O. Ersoy, I. Tatar, I. Turkmen, E. Caglar, Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation, *Arch. Oral. Biol* 2013; 58(10):1422–33.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Lygidakis NA, F. Wong, B. Jälevik, 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Schmalzfuss AJ, A. Sehic, I.J. Brusevold, Effects of antibiotics on the developing enamel in neonatal mice, *Eur. Arch. Paediatr. Dent* 2022;23(1):159–68.
43. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent.* 2018;68:10–8.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Storey E. Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non-calcified tissues, *Australas. Ann. Med* 1963;12(4):325–32.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Weerheijm KL, B. J`alevik, S. Alaluusua, Molar–Incisor hypomineralisation, *Caries. Res* 2001;35(5):390–1.
52. Weerheijm KL, Molar incisor hypomineralisation (MIH), *Eur. J. Paediatr. Dent* 2003;4(3):114–20.
53. 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.
54. 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.
55. Yannam, S. D., Amarlal, 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.
56. 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 24

Doğum Ağrısı Yönetiminde Sanal Gerçeklik ve Metaverse Uygulamaları: Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi Temelli Bir Yaklaşım

Remziye Gültepe¹

¹ Arş. Gör. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Ebelik Bölümü, <https://orcid.org/0000-0002-3706-7255>

1. GİRİŞ

Sağlık bilimlerinde dijitalleşme ve yenilikçi teknolojilerin hızla gelişmesi, klinik bakım süreçlerinin yanı sıra araştırma yöntemlerini de köklü biçimde dönüştürmektedir. Özellikle sanal gerçeklik (virtual reality, VR), artırılmış gerçeklik ve metaverse gibi immersif teknolojiler; bireyin duyuşsal, bilişsel ve duyuşsal süreçlerine eş zamanlı olarak etki edebilme potansiyelleri nedeniyle sağlık alanında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Topol, 2019; Hulsen, 2023; Curran ve ark., 2022).

Doğum ağrısı, fizyolojik süreçlerin yanı sıra psikolojik, kültürel ve çevresel etmenlerden etkilenen çok boyutlu bir deneyimdir. Kadının ağrı algısı; kaygı düzeyi, doğum korkusu, önceki deneyimler ve algılanan destek ile yakından ilişkilidir (Carus ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023; Xu ve ark., 2022). Farmakolojik yöntemler etkili olmakla birlikte, yan etki riski, müdahaleci doğası ve her kadın için uygun olmaması nedeniyle sınırlılıklar taşımaktadır (Frey ve ark., 2019; Massov ve ark., 2023). Bu durum, nonfarmakolojik ve destekleyici yöntemlere olan ilgiyi artırmış; özellikle bilişsel ve duyuşsal süreçleri hedefleyen teknolojik yaklaşımlar ön plana çıkmıştır (Momenyan ve ark., 2021; Xu ve ark., 2022; Wong ve ark., 2022).

Bu kitap bölümünün amacı, doğum ağrısı yönetiminde sanal gerçeklik ve metaverse uygulamalarını sağlık teknolojisi değerlendirmesi (Health Technology Assessment, HTA) çerçevesinde ele almak; bu teknolojilerin klinik etkililik, güvenlik, maliyet, etik ve yöntemsel boyutlarını sağlık bilimleri ve ebelik perspektifinden kapsamlı ve eleştirel biçimde incelemektir. Bu bağlamda bölüm, yalnızca klinik sonuçlara değil, aynı zamanda bu teknolojilerin araştırma yöntemleri açısından nasıl ele alınması gerektiğine de odaklanmaktadır.

2. SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİLİKÇİ TEKNOLOJİLER VE ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Bu bölümde, sanal gerçeklik ve metaverse gibi yenilikçi teknolojilerin sağlık bilimleri araştırmalarındaki yeri ve bu teknolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemsel yaklaşımlar ele alınmaktadır.

Yenilikçi sağlık teknolojileri, yalnızca klinik sonuçları değil; sağlık hizmetlerinin sunum biçimini, hasta-profesyonel etkileşimini ve araştırma tasarımlarını da dönüştürmektedir. Dijital sağlık uygulamaları; mobil sağlık, yapay zekâ, giyilebilir teknolojiler ve sanal gerçeklik gibi çok sayıda bileşeni içermektedir (Topol, 2019; Taherdoost & Madanchian, 2023).

Bu teknolojilerin değerlendirilmesinde randomize kontrollü çalışmalar, yarı deneysel tasarımlar ve karma yöntem araştırmaları yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle doğum ağrısı gibi öznel deneyimlerin incelenmesinde nicel ölçümlerin yanı sıra nitel verilerin de kullanılması, kadınların deneyimlerini daha bütüncül biçimde ortaya koymaktadır (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark.,

2023; Kyei ve ark., 2025). Sağlık teknolojisi değerlendirmesi yaklaşımı ise bu bulguları klinik, ekonomik ve etik boyutlarıyla bir arada ele alarak bilimsel kanıtların karar vericiler tarafından kullanılmasını sağlamaktadır (Haerling, 2018; Gómez Bergin & Craven, 2023).

2.1. Doğum Ağrısı Araştırmalarında Ölçüm Araçları

Doğum ağrısının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçüm araçları arasında Görsel Analog Skala (VAS) ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) yer almaktadır. Bu ölçekler, ağrı şiddetinin nicel olarak ölçülmesine olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, doğum korkusu, kaygı ve memnuniyet gibi psikososyal değişkenlerin değerlendirilmesi için Wijma Doğum Beklentisi/Deneyimi Ölçeği ve benzeri psikometrik araçlar kullanılmaktadır (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023).

Sanal gerçeklik ve metaverse uygulamalarının değerlendirilmesinde, yalnızca ağrı şiddeti değil; algılanan kontrol, memnuniyet ve duygusal deneyim gibi çıktılar da önem taşımaktadır. Bu durum, karma yöntem araştırmalarının önemini artırmakta ve teknoloji temelli müdahalelerin çok boyutlu etkilerinin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Momenyan ve ark., 2021; Pérez de Los Cobos Cintas ve ark., 2025).

2.2. Dijital Sağlık Müdahalelerinde Yöntemsel Zorluklar ve Yanlılıklar

Dijital sağlık teknolojileri ve immersif uygulamaların değerlendirilmesinde, geleneksel klinik araştırma tasarımlarına kıyasla bazı özgün yöntemsel zorluklar ortaya çıkmaktadır. Sanal gerçeklik ve metaverse tabanlı müdahalelerde körleme (blinding) uygulamalarının sınırlı olması, araştırmalarda yanlılık riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Katılımcıların müdahaleden haberdar olması, özellikle öznel çıktılar olan ağrı, kaygı ve memnuniyet düzeylerinin ölçümünde beklenti etkisine yol açabilmektedir (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023; Wong ve ark., 2022).

Bir diğer yöntemsel zorluk, müdahale içeriklerinin standartlaştırılmasındaki güçlüklerdir. Sanal gerçeklik uygulamalarında kullanılan görsel-işitsel içeriklerin türü, süresi ve immersiyon düzeyi çalışmalar arasında farklılık gösterebilmekte; bu durum sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca teknolojik altyapıya aşinalık, bireysel teknoloji kullanma becerileri ve önceki dijital deneyimler, müdahalenin etkililiğini etkileyebilen değişkenler arasında yer almaktadır (Carus ve ark., 2022; Momenyan ve ark., 2021).

Örneklem seçimi de dijital sağlık araştırmalarında dikkat edilmesi gereken bir diğer konudur. Teknolojiye erişimi olmayan veya kullanmakta zorlanan bireylerin çalışmalara dahil edilememesi, seçim yanlılığı riskini artırmaktadır. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir ve sağlıkta eşitlik ilkesi açısından önemli metodolojik tartışmaları beraberinde getirebilir (Topol, 2019; Hulsen, 2023).

Bu bağlamda, sanal gerçeklik ve metaverse uygulamalarını inceleyen araştırmalarda; karma yöntem tasarımlarının benimsenmesi, müdahale protokollerinin ayrıntılı biçimde raporlanması ve olası yanlışlık kaynaklarının açıkça tartışılması önerilmektedir (Xu ve ark., 2022; Kyei ve ark., 2025). Bu yaklaşım, dijital sağlık teknolojilerinin bilimsel değerlendirilmesinde daha güçlü ve güvenilir kanıtlar üretilmesine katkı sağlayacaktır.

3. DOĞUM AĞRISI YÖNETİMİNDE SANAL GERÇEKLİK UYGULAMALARI

Bu bölümde, sanal gerçeklik uygulamalarının doğum ağrısı yönetimindeki rolü, etki mekanizmaları, klinik kullanım biçimleri ve sınırlılıkları ele alınmaktadır.

Sanal gerçeklik, kullanıcıyı üç boyutlu ve etkileşimli bir dijital ortama dahil ederek dikkatini mevcut çevresel uyarlardan uzaklaştıran bir teknolojidir (Slater & Sanchez-Vives, 2016; Topol, 2019). Doğum sürecinde kullanılan VR uygulamaları genellikle gevşeme, nefes egzersizleri ve olumlu görsel-işitsel uyarlara içermektedir (Wong ve ark., 2022; Momenyan ve ark., 2021).

3.1. Sanal Gerçekliğin Etki Mekanizmaları

Sanal gerçekliğin doğum ağrısı üzerindeki etkisi, büyük ölçüde dikkat dağıtma ve bilişsel yeniden yapılandırma mekanizmalarına dayanmaktadır. Kapı kontrol teorisine göre, bireyin dikkatinin ağrı uyarısından uzaklaştırılması algılanan ağrıyı azaltabilmektedir. VR uygulamaları, yüksek immersiyon düzeyi sayesinde bu etkiyi güçlendirmektedir (Xu ve ark., 2022; Carus ve ark., 2022).

Ayrıca VR'nin gevşeme yanıtını artırarak stres hormonlarının salınımını azalttığı ve parasempatik aktiviteyi desteklediği bildirilmektedir. Bu fizyolojik ve psikolojik etkiler, doğum sürecinin daha yönetilebilir ve olumlu bir deneyim olarak algılanmasına katkı sağlamaktadır (Momenyan ve ark., 2021; Massov ve ark., 2023).

3.2. Klinik Uygulamalarda VR'nin Kullanım Biçimleri

Klinik uygulamalarda VR, genellikle doğumun latent ve aktif fazlarında, kadının isteği doğrultusunda ve ebe rehberliğinde uygulanmaktadır. VR'nin noninvaziv yapısı, doğumun doğal seyrini bozmadan destekleyici bir müdahale olarak kullanılmasına olanak tanımaktadır (Carus ve ark., 2022; Musters ve ark., 2023).

VR uygulamalarının farmakolojik analjeziye alternatif veya tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılması, doğum bakımında bireyselleştirilmiş yaklaşımları desteklemektedir. Ayrıca bu uygulamaların sağlık profesyonelleri tarafından kolayca uygulanabilir olması, klinik uygulanabilirliği artırmaktadır (Xu ve ark., 2022; Visan ve ark., 2025; Yun ve ark., 2025).

3.3. Sanal Gerçeklik Uygulamalarının Sınırlılıkları

Mevcut çalışmaların çoğu küçük örneklem gruplarıyla yürütülmüş olup yöntemsel heterojenlik göstermektedir. Ayrıca VR içeriklerinin standartlaştırılmamış olması, elde edilen sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır (Xu ve ark., 2022).

Bireysel farklılıklar da önemli bir sınırlılık alanıdır. Bazı kadınlar VR kullanımına uyum sağlamakta zorlanabilir veya immersif ortamlarda rahatsızlık hissedebilir. Bu nedenle klinik uygulamalarda VR'nin her kadın için uygun olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Massov ve ark., 2023).

Bu sınırlılıklar, sanal gerçeklik uygulamalarının HTA çerçevesinde değerlendirilmesinde yöntemsel kalite ve kanıt düzeyi tartışmalarını gündeme getirmektedir.

4. METAVERSE UYGULAMALARI VE DOĞUMA HAZIRLIK SÜREÇLERİ

Bu bölümde, metaverse uygulamalarının obstetrik bakım ve doğuma hazırlık süreçlerindeki potansiyel rolü ele alınmaktadır.

Metaverse, bireylerin avatarlar aracılığıyla etkileşim kurabildiği, süreklilik gösteren sanal ortamları ifade etmektedir. Sağlık alanında metaverse uygulamaları; simülasyon temelli eğitim, sanal danışmanlık ve hasta eğitimi gibi alanlarda yenilikçi olanaklar sunmaktadır (Curran ve ark., 2022; Hulsen, 2023; Saab ve ark., 2023).

Ebelik ve obstetrik bakımda metaverse, özellikle doğuma hazırlık süreçlerinde potansiyel bir araç olarak değerlendirilmektedir. Gebelerin doğum sürecini sanal ortamda deneyimlemesi, belirsizliği azaltarak doğum korkusunu hafifletebilir ve öz yeterlik algısını artırabilir (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023). Bununla birlikte, metaverse tabanlı uygulamaların doğrudan doğum ağrısı yönetimindeki etkilerine ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve bu alanda ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.1. Gelecek Perspektifi ve Araştırma Boşlukları

Metaverse tabanlı uygulamaların doğrudan doğum ağrısı yönetimindeki etkilerine ilişkin klinik kanıtlar henüz sınırlıdır. Önümüzdeki 5–10 yıllık süreçte bu teknolojilerin olgunluk düzeyinin artmasıyla birlikte, daha güçlü yöntemsel tasarımlara sahip çalışmaların yapılması beklenmektedir. Özellikle randomize kontrollü ve uzunlamasına çalışmalar, bu alandaki araştırma boşluklarını dolduracaktır.

4.2. Metaverse Tabanlı Müdahalelerin Klinik ve Eğitsel Uygulanabilirliği

Metaverse tabanlı uygulamalar, obstetrik bakımda yalnızca teorik bir yenilik değil; aynı zamanda klinik ve eğitsel açıdan uygulanabilir potansiyele sahip

müdahaleler olarak değerlendirilmektedir. Özellikle doğuma hazırlık eğitimlerinde, gebelerin sanal ortamda doğum ünitesini, doğum sürecinin aşamalarını ve olası müdahaleleri deneyimlemesi; belirsizlik algısını azaltarak doğum korkusunun hafiflemesine katkı sağlayabilir (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023).

Klinik açıdan bakıldığında, metaverse tabanlı platformlar bireysel danışmanlık, grup eğitimi ve uzaktan destek hizmetleri için yenilikçi bir zemin sunmaktadır. Bu uygulamalar, yüz yüze hizmete erişimin sınırlı olduğu durumlarda veya doğum öncesi eğitimlerin sürekliliğinin sağlanmasında tamamlayıcı bir araç olarak kullanılabilir (Curran ve ark., 2022; Ryan ve ark., 2020). Ayrıca avatar temelli etkileşim, bazı kadınlar için mahremiyet ve psikolojik güven hissini artırarak eğitim süreçlerine katılımı kolaylaştırabilir.

Ebelik eğitimi açısından metaverse, simülasyon temelli öğrenme yaklaşımlarını bir adım ileri taşıma potansiyeline sahiptir. Öğrencilerin sanal ortamda farklı doğum senaryolarını deneyimlemesi, klinik karar verme becerilerini ve mesleki özgüvenlerini geliştirebilir (Kyaw ve ark., 2019). Bununla birlikte, bu uygulamaların etkinliğinin değerlendirilmesinde pedagojik çıktılar, öğrenme kazanımları ve kullanıcı deneyimi gibi ölçütlerin sistematik biçimde ele alınması gerekmektedir (Hulsen, 2023; Blanco ve ark., 2025).

Metaverse tabanlı müdahalelerin yaygınlaştırılmasında teknik altyapı, kullanıcı eğitimi ve maliyet unsurları belirleyici faktörlerdir. Bu nedenle klinik ve eğitsel uygulamalara entegrasyon sürecinde pilot çalışmaların yürütülmesi ve elde edilen bulguların sağlık teknolojisi değerlendirmesi çerçevesinde analiz edilmesi önerilmektedir.

5. SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRMESİ (HTA) PERSPEKTİFİNDEN ANALİZ

Bu bölümde sanal gerçeklik ve metaverse uygulamaları, HTA'nın temel bileşenleri çerçevesinde ele alınmaktadır. Sağlık teknolojisi değerlendirmesi, bir teknolojinin klinik etkililik, güvenlik, maliyet-etkililik, etik ve sosyal etkilerini sistematik olarak inceleyen çok boyutlu bir yaklaşımdır (Haerling, 2018).

5.1. Klinik Etkililik ve Güvenlik

Mevcut kanıtlar, sanal gerçeklik uygulamalarının doğum ağrısı ve kaygı üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermektedir. Ancak örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması ve yöntemsel farklılıklar, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır (Momenyan ve ark., 2021; Xu ve ark., 2022). Güvenlik açısından ciddi yan etkilere rastlanmamakla birlikte, geçici baş dönmesi ve mide bulantısı gibi semptomlar nadiren bildirilmektedir (Carus ve ark., 2022).

5.2. Maliyet-Etkililik ve Sağlık Sistemine Etkileri

VR ve metaverse uygulamalarının başlangıç maliyetleri dikkate alındığında, uzun vadede farmakolojik analjezik kullanımının azalması ve doğum memnuniyetinin artması maliyet-etkililik sağlayabilir (Haerling, 2018; Massov et al., 2023; Till ve ark., 2023).

Düşük ve orta gelirli ülkeler açısından değerlendirildiğinde, sanal gerçeklik ve metaverse tabanlı müdahalelerin ölçeklenebilirliği önemli bir avantaj olarak öne çıkmaktadır. Bir kez kurulan dijital altyapının çok sayıda kullanıcıya eş zamanlı olarak hizmet verebilmesi, kişi başı maliyetlerin zaman içinde azalmasına olanak tanımaktadır. Özellikle farmakolojik ağrı yönetimine erişimin sınırlı olduğu sağlık sistemlerinde, bu teknolojiler düşük maliyetli ve sürdürülebilir bir destekleyici yaklaşım sunabilir. Uzun vadede doğum memnuniyetinin artması, gereksiz müdahalelerin ve komplikasyonların azalması, sağlık insan gücü üzerindeki yükün hafiflemesi gibi dolaylı kazanımlar da göz önünde bulundurulduğunda, sanal gerçeklik uygulamalarının sağlık sistemine bütüncül bir ekonomik katkı sağlama potansiyeline sahip olduğu söylenebilir (Haerling, 2018; Topol, 2019; Massov et al., 2023).

5.3. Etik, Hukuki ve Sosyal Boyutlar

Veri güvenliği, mahremiyet ve bilgilendirilmiş onam, bu teknolojilerin kullanımında temel etik konular arasında yer almaktadır (Topol, 2019; Hulsen, 2023). Ayrıca teknolojik altyapıya erişimdeki eşitsizlikler, sağlıkta adalet ilkesini tehdit edebilmektedir.

5.4. HTA Bulgularının Klinik Rehberlere Yansıtılması

HTA sonuçlarının klinik rehberlere ve doğum bakım protokollerine yansıtılması, bu teknolojilerin sürdürülebilir kullanımını destekleyecektir. Sağlık yöneticileri ve politika yapımcılar için bu bulgular, kanıta dayalı karar alma süreçlerine katkı sunmaktadır.

6. EBELİK VE SAĞLIK BİLİMLERİ AÇISINDAN YÖNTEMSEL ÇIKARIMLAR

Sanal gerçeklik ve metaverse uygulamaları, ebelik alanında disiplinler arası araştırma yaklaşımlarını teşvik etmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra nitel ve karma yöntem tasarımları, kadınların teknolojiye ilişkin deneyimlerini ve kabul edilebilirlik düzeylerini ortaya koymada kritik öneme sahiptir (Xu ve ark., 2022; Massov ve ark., 2023; Kouijzer ve ark., 2023).

Kültürel bağlamın teknoloji kullanımına etkisinin incelenmesi, klinik uygulamaya entegrasyon sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır. Sağlık bilimlerinde yenilikçi teknolojilerin değerlendirilmesi, yalnızca klinik sonuçlara değil; etik, sosyal ve mesleki boyutlara da odaklanan bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir (Chen ve ark., 2020; Curran ve ark., 2022; Hulsen, 2023).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sanal gerçeklik ve metaverse uygulamaları, doğum ağrısı yönetiminde yenilikçi, hasta merkezli ve destekleyici yaklaşımlar sunmaktadır. Sağlık teknolojisi değerlendirmesi perspektifi, bu uygulamaların klinik, etik ve ekonomik açıdan kapsamlı biçimde ele alınmasına olanak sağlamaktadır. Gelecek araştırmaların güçlü yöntemsel tasarımlar, daha geniş örneklemeler ve kültürel bağlamı dikkate alan yaklaşımlarla yürütülmesi, bu teknolojilerin ebelik ve obstetrik bakımda etkin biçimde kullanılmasını destekleyecektir.

Bu Bölümün Literatüre Katkıları

- **Kuramsal katkı:** Bu kitap bölümü, doğum ağrısı yönetimini yalnızca fizyolojik bir süreç olarak ele almak yerine, sanal gerçeklik ve metaverse gibi immersif teknolojiler aracılığıyla bilişsel, duygusal ve deneyimsel boyutlarıyla değerlendirmiş; sağlık teknolojisi değerlendirmesi (HTA) çerçevesi içinde bütüncül bir kuramsal yaklaşım sunmuştur.
- **Yöntemsel katkı:** Teknoloji temelli nonfarmakolojik müdahalelerin değerlendirilmesinde randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra karma yöntem araştırmalarının gerekliliğini vurgulamış; dijital sağlık müdahalelerinde karşılaşılan yanlılıklar ve yöntemsel sınırlılıklar konusunda araştırmacılar için yol gösterici bir çerçeve ortaya koymuştur.
- **Klinik uygulama katkısı:** Sanal gerçeklik ve metaverse uygulamalarının ebelik bakımında destekleyici, hasta merkezli ve bireyselleştirilebilir müdahaleler olarak kullanılabileceğini ortaya koyarak, doğum ağrısı yönetiminde farmakolojik yöntemlere tamamlayıcı bir klinik yaklaşım önermiştir.
- **Sağlık politikası katkısı:** HTA perspektifi doğrultusunda elde edilen bulgular, bu teknolojilerin klinik rehberlere, doğum bakım protokollerine ve sağlık politikası karar süreçlerine entegrasyonuna yönelik kanıta dayalı bir zemin sunarak, sürdürülebilir ve eşitlikçi sağlık hizmeti planlamasına katkı sağlamaktadır.

8. KAYNAKLAR

- Blanco, M. A., Nelson, S. W., Ramesh, S., et al. (2025). Integrating artificial intelligence into medical education: A roadmap informed by a survey of faculty and students. *Med Educ Online*, 30(1), 2531177. <https://doi.org/10.1080/10872981.2025.2531177>
- Carus, E. G., Albayrak, N., Bildirici, H. M., & Ozmen, S. G. (2022). Immersive virtual reality on childbirth experience for women: A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 22(1), 354. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04598-y>
- Chen, F. Q., Leng, Y. F., Ge, J. F., et al. (2020). Effectiveness of virtual reality in nursing education: Meta-analysis. *J Med Internet Res*, 22(9), e18290. <https://doi.org/10.2196/18290>
- Curran, V. R., Xu, X., Aydin, M. Y., & Meruvia-Pastor, O. (2022). Use of extended reality in medical education: An integrative review. *Med Sci Educ*, 33(1), 275–286. <https://doi.org/10.1007/s40670-022-01698-4>
- Frey, D., Bauer, M., Bell, C., Low, L., Hassett, A., Cassidy, R., Boyer, K., & Sharar, S. (2019). Virtual reality analgesia in labor: The VRAIL pilot study—A preliminary randomized controlled trial suggesting benefit of immersive virtual reality analgesia in un-medicated laboring women. *Anesthesia & Analgesia*, 128(6), e93–e96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003649>
- Gómez Bergin, A. D., & Craven, M. P. (2023). Virtual, augmented, mixed, and extended reality interventions in healthcare: A systematic review of health economic evaluations and cost-effectiveness. *BMC Digit Health*, 1, 53. <https://doi.org/10.1186/s44247-023-00054-9>
- Haerling, K. A. (2018). Cost-utility analysis of virtual and mannequin-based simulation. *Simul Healthc*, 13(1), 33–40. <https://doi.org/10.1097/SIH.0000000000000280>
- Hulsen, T. (2023). Applications of the metaverse in medicine and healthcare. *Adv Lab Med*, 5(2), 159–165. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0124>
- Kouijzer, M. M. T. E., Kip, H., Bouman, Y. H. A., & Kelders, S. M. (2023). Implementation of virtual reality in healthcare: A scoping review on the implementation process of virtual reality in various healthcare settings. *Implement Sci Commun*, 4(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s43058-023-00442-2>
- Kyaw, B. M., Saxena, N., Posadzki, P., Vseteckova, J., Nikolaou, C. K., George, P. P., Divakar, U., Masiello, I., Kononowicz, A. A., Zary, N., & Tudor Car, L. (2019). Virtual reality for health professions education: Systematic review and meta-analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*, 21(1), e12959. <https://doi.org/10.2196/12959>

- Kyei, G. K., Kyei, E. F., & Ansong, R. (2025). The efficacy and patient experience of virtual reality in labor: An integrative review of pain and anxiety management. *Pain Manag Nurs*, 26(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2024.08.007>
- Massov, L., Robinson, B., Rodriguez-Ramirez, E., & Maude, R. (2023). Virtual reality is beneficial in decreasing pain in labouring women: A preliminary study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 63(2), 193–197. <https://doi.org/10.1111/ajo.13591>
- Momenyan, N., Asghar Safaei, A., & Hantoushzadeh, S. (2021). Immersive virtual reality analgesia in un-medicated laboring women (during stage 1 and 2): A randomized controlled trial. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*, 48(1), 110–116. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2021.01.2116>
- Musters, A., Vandevenne, A. S., Franx, A., & Wassen, M. M. L. H. (2023). Virtual reality experience during labour (VIREL); A qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 23(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05432-9>
- Pérez de Los Cobos Cintas, C., Vuillerme, N., Thomann, G., & Di Marco, L. (2025). Effect of an extended reality simulation intervention on midwifery students' anxiety: Systematic review. *JMIR Nurs*, 8, e68984. <https://doi.org/10.2196/68984>
- Ryan, R., Ryan, G., & Higgins. (2020). Exploring virtual and augmented reality simulation in obstetrics and gynaecology training: A qualitative study. <https://doi.org/10.1101/2020.12.13.20248133>
- Saab, M. M., McCarthy, M., O'Mahony, B., et al. (2023). Virtual reality simulation in nursing and midwifery education: A usability study. *Comput Inform Nurs*, 41(10), 815–824. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000001010>
- Slater, M., & Sanchez-Vives, M. V. (2016). Enhancing our lives with immersive virtual reality. *Frontiers in Robotics and AI*, 3, 74. <https://doi.org/10.3389/frobt.2016.00074>
- Taherdoost, H., & Madanchian, M. (2023). Artificial intelligence and knowledge management: Impacts, benefits, and implementation. *Computers*, 12(4), 72. <https://doi.org/10.3390/computers12040072>
- Till, S., Mkhize, M., Farao, J., Shandu, L. D., Muthelo, L., Coleman, T. L., Mbombi, M., Bopape, M., Klingberg, S., van Heerden, A., Mothiba, T., Densmore, M., Verdezoto Dias, N. X., & CoMaCH Network. (2023). Digital health technologies for maternal and child health in Africa and other low- and middle-income countries: Cross-disciplinary scoping review with stakeholder consultation. *J Med Internet Res*, 25, e42161. <https://doi.org/10.2196/42161>

- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*, 25(1), 44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
- Visan, I. G., Toma, C. V., Petca, R., Petrescu, G. E. D., Noditi, A. R., & Petca, A. (2025). Exploring the efficacy of virtual reality training in obstetric procedures and patient care: A systematic review. *Healthcare (Basel)*, 13(7), 784. <https://doi.org/10.3390/healthcare13070784>
- Wong, M. S., Gregory, K. D., Spiegel, B. M. R., & Khalil, C. (2022). Patient perceptions of virtual reality for pain relief in labor: A qualitative study. *Front Pain Res (Lausanne)*, 3, 1063751. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1063751>
- Xu, N., Chen, S., Liu, Y., Jing, Y., Gu, P. (2022). The effects of virtual reality in maternal delivery: Systematic review and meta-analysis. *JMIR Serious Games*, 10(4), e36695. <https://doi.org/10.2196/36695>
- Yun, R., Arce, D., Zjc, B., Michel, G., Nan, G., Hoang, D. B., Caruso, T. J., & Carvalho, B. (2025). Virtual reality compared to nitrous oxide for labor analgesia: A feasibility pilot prospective, randomized, cross-over non-inferiority study. *Int J Obstet Anesth*, 104758. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2025.104758>

BÖLÜM 25

Benzimidazol Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri ve QSAR Çalışmaları

Ahmet Buğra Aksel¹ & İnci Selin Doğan²

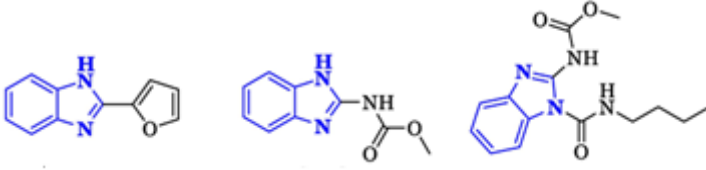
¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye
orcid.org/ 0000-0001-5090-6474

² Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye
orcid.org/0000-0003-4949-1747

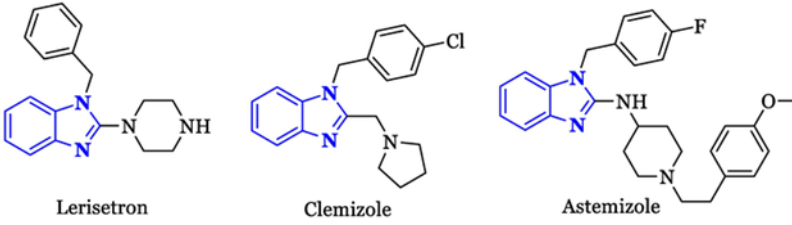
Benzimidazol, antikanser (Elzahabi vd., 2011), hormon antagonisti, antiviral (Keurulainen vd., 2010), anti-HIV, antihelmintik (Patil vd., 2008), antiprotozoal (Kazimierczuk vd., 2012), antimikobakteriyel, antihipertansif, antioksidan gibi önemli farmakolojik etkilere sahip heterosiklik halka sistemidir (Narasimhan vd., 2012).

Benzimidazol halkası, B12 (siyanokobalamin) vitamininde N-ribozil-dimetilbenzimidazol yapısında (Shilcrat vd., 1997) ve pürin bazı olarak adlandırılan adenin ve guaninin yapısında (İkizler, 1985) yer almaktadır.

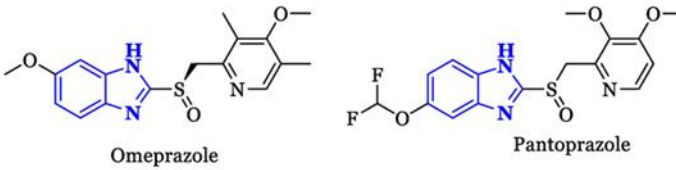
Benzimidazol halkası taşıyan klinikte yaygın kullanılan ilaç bileşiklerine örnekler Şekil 1’de gösterilmiştir (Haider ve Shahar Yar, 2022).



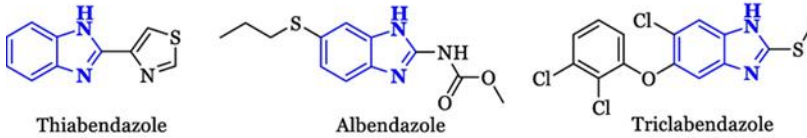
Benzimidazol yapısı taşıyan antifungal ilaçlar



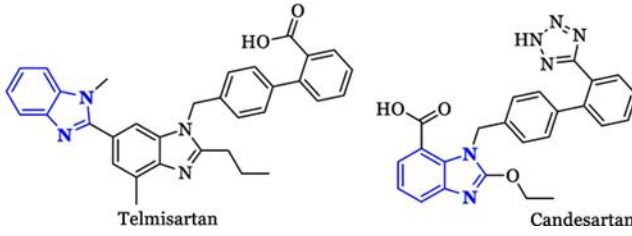
Benzimidazol yapısı taşıyan antihistaminik ilaçlar



Benzimidazol yapısı taşıyan proton pompa inhibitörleri



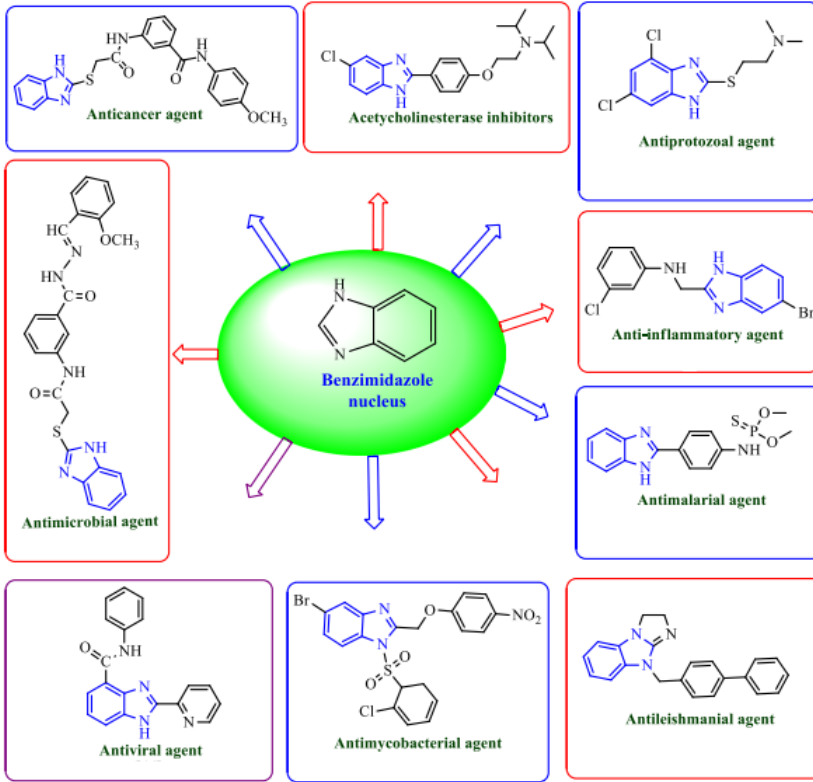
Benzimidazol yapısı taşıyan antihelmantik ilaçlar



Benzimidazol yapısı taşıyan antihipertansif ilaçlar

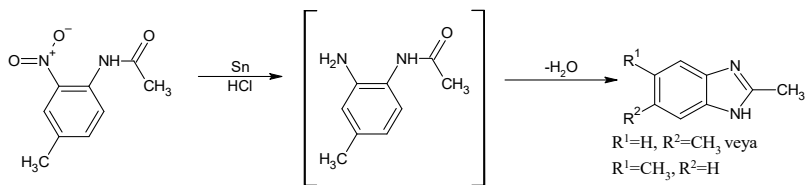
Şekil 1. Klinikte yaygın kullanılan ve yapısında benzimidazol halkası taşıyan ilaç bileşiklerine örnekler

Benzimidazol halkasının geniş spektrumlu aktiviteleri olması ile, rasyonel ilaç tasarımı yeni bileşikler hedeflenmiş ve Şekil 2’de verilen bileşikler sentezlenmiştir (Tahlan vd., 2019).



Şekil 2. Rasyonel ilaç tasarımı yöntemleri ile tasarlanan benzimidazol yapısı taşıyan bileşikler ve biyolojik aktiviteleri (Tahlan vd., 2019).

Bilinen en eski azot taşıyan heterohalkalardan biri olan benzimidazol, ilk defa Hobrecker tarafından 1872 yılında, 2-nitro-4-metil-asetanilit bileşiğinin, Sn ve HCl ile nitro grubunun redüksiyonu sonrasında halka kapatılması ile sentezlenmiştir (Şema 1) (Hobrecker, 1872).



Şema 1. Benzimidazol türevlerinin ilk sentez yöntemi.

Çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren benzimidazol bileşiği akılcı ilaç tasarımının hedef moleküllerinden biri haline gelmiştir. Bu çalışmada, *in silico* ortamda, farmakofor grup olarak benzimidazol halkası üzerinde süstitüe edilmiş grupların, kantitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) ve bileşiklerin hedef-aktif bölgedeki etkileşimlerinin incelendiği çalışmalar derlenmiştir.

Benzimidazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Moleküler Modelleme ve QSAR Çalışmaları

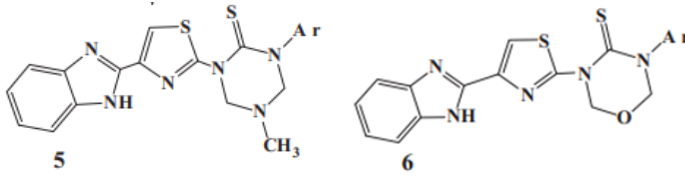
Günümüzde, medisinal kimyacılar ilaç etken maddesi olabilecek yeni kimyasal bileşikleri akılcı ilaç tasarımı ile sentezlemeyi hedeflemektedirler. “Bilgisayar destekli ilaç etkin madde tasarımı” kavramı medisinal kimya için önemli bir alan olmaya başlamıştır. Bu kavram içinde ligand temelli ilaç tasarımı, yapı temelli ilaç tasarımı şeklinde iki yöntem barındırmaktadır.

Moleküler modelleme teknikleri, ligand ve reseptör arasındaki bağlanma afinitesini ve etkileşimli hali öngörebilen ve elde edebilen, tamamlayıcılık ve ön organizasyona göre optimal konformasyonunun simülasyonu olarak açıklanmaktadır. Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak yapı-aktivite ilişkisinden sorumlu aktif molekülleri saptamak kolaylaşmaktadır. Bir başka açıdan, ilaç etkin maddesinin etkileştiği protein yapısı hakkında bilgi sahibi olmak kolaylaşmaktadır. Daha ileri incelemelerde reseptörün bağ yaptığı yapılar hakkında elde edilen bilgiler ise hedef moleküle giden keşif sürecinde yol gösterici olmaktadır (Fan vd., 2019).

Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve moleküler modelleme çalışmaları ile bu aktiviteleri desteklenmiştir. Bu çalışmaların bir kısmı aşağıda derlenmiştir.

a. Antibakteriyel Aktivite

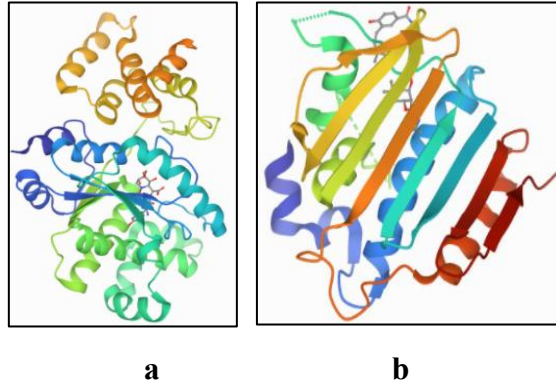
Gullapelli ve arkadaşları, benzimidazol halkası taşıyan (1-(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)tiyazol-2-il)-5-metil-3-fenil-1,3,5-triazinan-2-tiyon/oksadiazinan-2-tiyon, bileşik **5a-e** ve **6a-e**) bir seri yeni bileşik sentezlemiş (Şekil 3) ve antibakteriyel aktivitelerine (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* *Salmonella typhi*. ve *Klebsiella pneumoniae*) disk difüzyon metodu kullanarak (pozitif kontrol gentamisin ile) bakmışlar ve moleküler docking çalışmaları ile bağlanma modu simülasyonu sonuçlarını değerlendirmişlerdir (Gullapelli vd., 2017).



Şekil 3. Potansiyel Antibakteriyel özellik gösteren Benzimidazol halkası taşıyan Bileşik **5a-e** ve **6a-e**

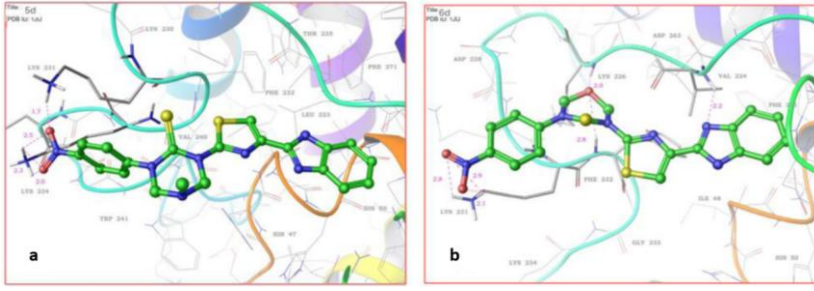
Bileşiklerin, triazinan veya oksadiazinan halkalarına bağlı benzen halkasına, elektron çekici grupların süstitüe edilmesinin (nitro grubu; bileşik **5d**, **6d** ve klor atomu; bileşik **5e**, **6e**) antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı; elektron verici grupların sübs-titüe edilmesinin (metil grubu; **5b**,**6b** ve metoksi grubu; **5c**, **6c**) aktiviteyi düşürdüğü görülmüştür.

Bu çalışmada moleküler modelleme çalışmaları *S. aureus*'un topoizomeraz enziminin kristal yapısı (PDB: 1JI1, 3.20 Å) (Şekil 4a) ve *E.coli* bakterisinin DNA giraz enziminin kristal yapısı (PDB: 1KZN, 2.3 Å) (Şekil 4b) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4. a. Topoizomeraz II enzimi (PDB: 1JIJ), **b.** DNA giraz enzimi kristal yapısı (PDB: 1KZN)

Topoizomeraz II enzimi (PDB: 1JIJ) ile bileşik 5d molekülün enzim aktif bağlanma bölgesinde Lys234, Lys231 ve Val224 ile hidrojen bağı etkileşimleri kurduğu ve bağlanma enerjisinin -9.05 kcal/mol olduğu; bileşik 6d ise bunlardan farklı olarak Lys224 ve Phe232 etkileşimlerini yaptığı ve bağlanma enerjisinin -9.10 kcal/mol olduğu görülmüştür (Şekil 5).

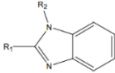


Şekil 5. Bileşik **5d** (a) ve **6d** (b)'nin Topoizomeraz II enzimi ile etkileşimi

DNA giraz enzimi (PDB: 1KZN) ile bileşik **5d** enzim aktif bağlanma bölgesinde Arg139, Arg76, Asn46 ile hidrojen bağı etkileşimleri kurduğu ve bağlanma enerjisinin -10.04 kcal/mol olduğu; bileşik **6d** ise bunlardan farklı olarak birçok etkileşim yapmasına rağmen bağlanma enerjisinin -9.37 kcal/mol olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin DNA giraz enzimi inhibitör etkinlikleri karşılaştırıldığında bileşik 5d IC₅₀ değeri 43.89 nM iken, bileşik 6d IC₅₀ değeri 135.75 nM olarak hesaplanmıştır (Gullapelli vd., 2017).

Podunavac-Kuzmanović ve arkadaşları, 2-amino veya 2-metil-1-süstitüe benzimidazol türevi bileşikler tasarlamışlar, *P. aeruginosa*'ya karşı aktivitelerini ampisilin ve sultamisilin referanslarına karşı değerlendirmişler ve bileşiklerin kantitatif yapı etki ilişkileri incelemiştir (Tablo 1). (Podunavac-Kuzmanović vd., 2009).

Tablo 1. *P.aeruginosa*'ya karşı aktivite göstermesi beklenen benzimidazol türevi bileşiklerin MİK değerleri

					
Cmpd	R ₁	R ₂	Cmpd	R ₁	R ₂
1	NH ₂	H	8	CH ₃	H
2	NH ₂		9	CH ₃	
3	NH ₂		10	CH ₃	
4	NH ₂		11	CH ₃	
5	NH ₂		12	CH ₃	
6	NH ₂		13	CH ₃	
7	NH ₂		14	CH ₃	

Compound	MIC (µg/mL)	log I/c _{MIC}
1	50	3.425
2	25	3.951
3	12.5	4.278
4	6.25	4.615
5	50	3.676
6	12.5	4.303
7	6.25	4.638
8	100	3.121
9	50	3.648
10	25	3.975
11	12.5	4.312
12	100	3.373
13	25	4.000
14	12.5	4.335
Ampicillin	12.5	4.446
Sultamicillin	0.78	5.787

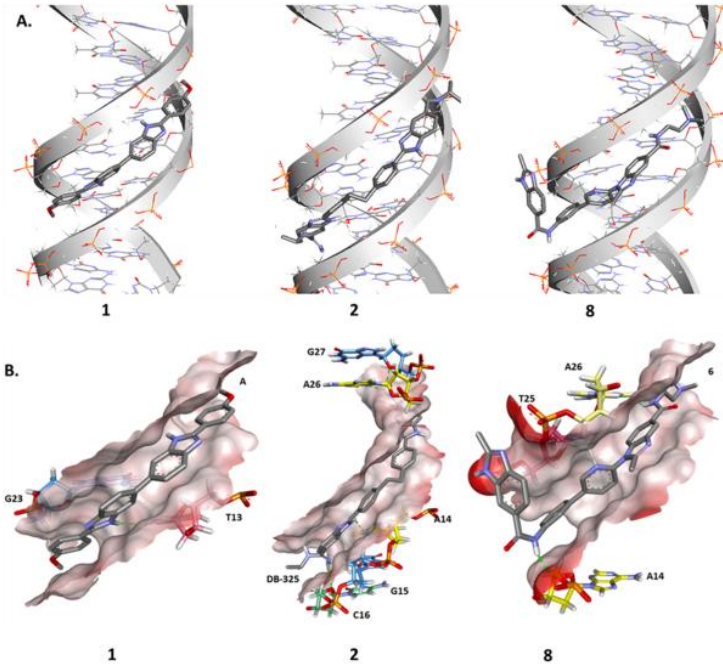
En iyi minimum inhibitör konstrasyonu (MİK) değerlerini 6,25 µg/mL ile bileşik 4 ve 7 göstermiştir. QSAR modeli literatür çalışmaları ile desteklenerek incelenmiş. 2-aminobenzimidazol türevlerinin (bileşik 1–7), 2-metilbenzimidazollerden (bileşik 8–14) daha aktif olduğu bulunmuştur.

Benzimidazol halkasının 2. konumunda amino grubunun getirilmesinin biyolojik aktiviteyi iyileştirdiği bununla birlikte 1. konumdaki fenil halkasına elektron çekici grupların bağlı olmasının (-Cl) daha iyi bir etkinlik için gerekli olduğu açıklanmıştır (Podunavac-Kuzmanović vd., 2009).

Picconi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, mevcut DNA minör oluk bağlayıcılardan türetilen yeni bir triaril benzimidazol bileşik serisi tasarlanmış, sentezlenmiş ve çoklu ilaca dirençli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir. Moleküler modelleme sonuçları, yeni bileşiklerin yapısal özellikleri nedeniyle DNA'nın minör oluşuna bağlanamadığını göstermiştir.

Seride en yüksek aktiviteyi gösteren bileşiklerden 8, 13 ve 14, ÇİD Stafilokok ve Enterokok türlerine karşı 0,5–4 µg/mL aralığında MİK değerlerine sahiptir (Şekil 5). Bileşik 13 ayrıca ÇİD Gram negatif suşlara karşı 16–32 µg/mL aralığında orta düzeyde aktivite göstermiştir. Aktif bileşikler bakterisidal özellik sergilemiş olup, mekanistik incelemeler bu sınıfın bakteriyel giraz inhibitörü olarak etki gösterdiğini ve bu bulgunun moleküler modelleme ile desteklendiğini ortaya koymuştur.

Çalışmada, yeni tasarlanan triaril benzimidazol yapı iskeletinin DNA'nın minör oluşuna bağlanma yeteneğinin, klasik bis-benzimidazol türevlerine göre azaldığı hipotezini test etmek için kapsamlı moleküler modelleme yapılmıştır. Bileşik 1, 2 ve yeni yapı iskeletini temsil eden bileşik 8, farklı AT/GC oranlarına sahip üç DNA dizisine karşı kenetlenmiştir.

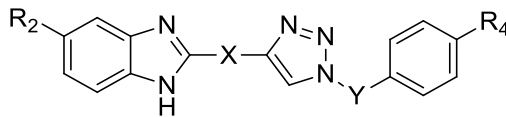


Şekil 5. Yenir bir seri triaril benzimidazol bileşiklerden anti-bakteriyel aktivite gösteren ve moleküler modelleme çalışması

Sonuçlar, literatürdeki klasik bileşiklerin minör oluğa güçlü hidrojen bağı ağırları ve hidrofobik etkileşimlerle yerleştiğini doğrularken, yeni tasarlanan iskelenin belirgin biçimde daha düşük afinite gösterdiğini ortaya koymuştur. Modellemeler, özellikle bileşik **8**'in ikinci benzimidazol ünitesinin minör oluk dışında kaldığını ve amid bağının eklenmesinin moleküllerin izohelisitesini bozarak minör oluğa uyumlu yerleşimi engellediğini göstermiştir. Bu azalan bağlanma eğiliminin, bis-benzimidazol ve Hoechst türevlerinde görülen ökaryotik toksisiteyi azaltabileceği öngörülmektedir.

b. Antikanser aktivite

Bistrović ve arkadaşları, 5-amidino/imidazolino-1-((1-fenil/benzil-1,2,3-triazol-4-il)metoksi/fenoksi)benzimidazol yapı-sında moleküller sentezlemiştir (Şekil 6). Bu bileşiklerin A549 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve SW620 (kolorektal adenokarsinoma) hücre hatlarında biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular moleküler docking çalışmaları ile desteklenmiştir.

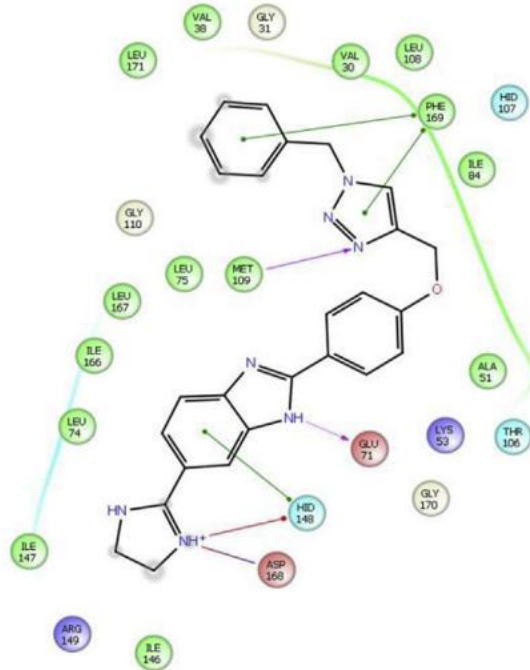


Şekil 6. Benzimidazol-1,2,3-triazol yapısına sahip moleküllerin yapısı

Bu moleküllerde yapısal modifikasyonlar ile, değişen biyolojik aktivite ve moleküler docking değerleri arasındaki ilişki yorumlanmıştır. Benzimidazol'ün 5. konumuna imidazolin ve amidin gruplarının getirilmesinin antiproliferatif etkiyi arttırdığı; diğer uçtaki fenil halkasının -p sübstitüe olmasının sitostatik aktivite için gerekli olduğu ve bu konuma -Cl grubunun gelmesinin A549 hücre hattında güçlü potent etkiye; yine bu konuma -I grubunun gelmesinin ise SW620 hücre hattında yüksek etkiye neden olduğu görülmüştür.

Benzimidazol halkası ile triazol arasındaki bölgeye fenoksimetil grubunun gelmesi A549 hücre hattında güçlü etkiye; 1,2,3-triazol'ün 1. konumu ile fenil halkasının metilen grubuyla bağlanmasının A549 ve SW620 hücre hatlarının her ikisinde de güçlü etkiye sebep olduğu belirtilmiştir (Bistrović vd., 2018).

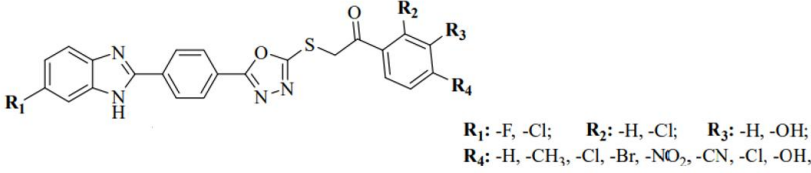
Bu çalışma kapsamında tasarlanan moleküller arasında A549 kanser hücre hattına karşı en selektif ve en düşük IC₅₀ değerine sahip bileşik **11f** in (IC₅₀ = 0.07 uM), p38 kinaz enzimi ile yaptığı etkileşimler incelenmiştir (Şekil 7). Molekülün uç kısmındaki fenil halkası ve triazol halkası ile Phe169 arasında ve benzimidazol halkası ile Hid148 arasında π - π etkileşimleri; 1,2,3-triazol 3. Konumundaki azot atomu ile Met109, benzimidazol'ün 1. konumundaki azot atomu ile Glu71, imidazolin halkası azot atomu ile Asp168 amino asitleri arasında hidrojen bağı etkileşimleri kurulduğu görülmüştür. Bu etkileşimlerin iyi bir inhibisyon için gerekli olduğu bildirilmiştir (Bistrović vd., 2018).



Şekil 7. Bileşik **11f**'nin p38 kinaz ile aktif bağlanma bölgesinde yaptığı etkileşimlerinin 2 boyutlu gösterimi

c. Antifungal Aktivite

Karaburun ve arkadaşları, benzimidazol-oksadiazol yapısına sahip bir seri molekül sentezlemiş ve antifungal etkinliklerini araştırmışlardır (Şekil 8).



Şekil 8. Benzimidazol-oksadiazol yapısına sahip moleküller

İn vitro aktivite tayinleri *Candida* türlerine karşı pozitif kontrol amfoterisin B ve ketokonazol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşik **4h** ve **4p**, *C. albicans* suşuna karşı referans moleküller ile karşılaştırılabilir aktivite göstermişlerdir. Çalışma kap-samında sentezlenen benzimidazol halkasının 5. konumunda flor (**4a-4h**) ve klor taşıyan (**4i-4p**) moleküllerin yapı-etki ilişkileri araştırılmıştır.

Bu moleküllerde 5. konumda klor grubunun varlığı ve uçtaki fenil halkasının 3. ve 4. konumlarındaki hidrojen bağı donörü serbest hidroksil (-OH) gruplarının varlığının tüm suşlara karşı aktivitede önemli olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Moleküllerin (4a-4p) MIC50 (µg/mL) değerleri

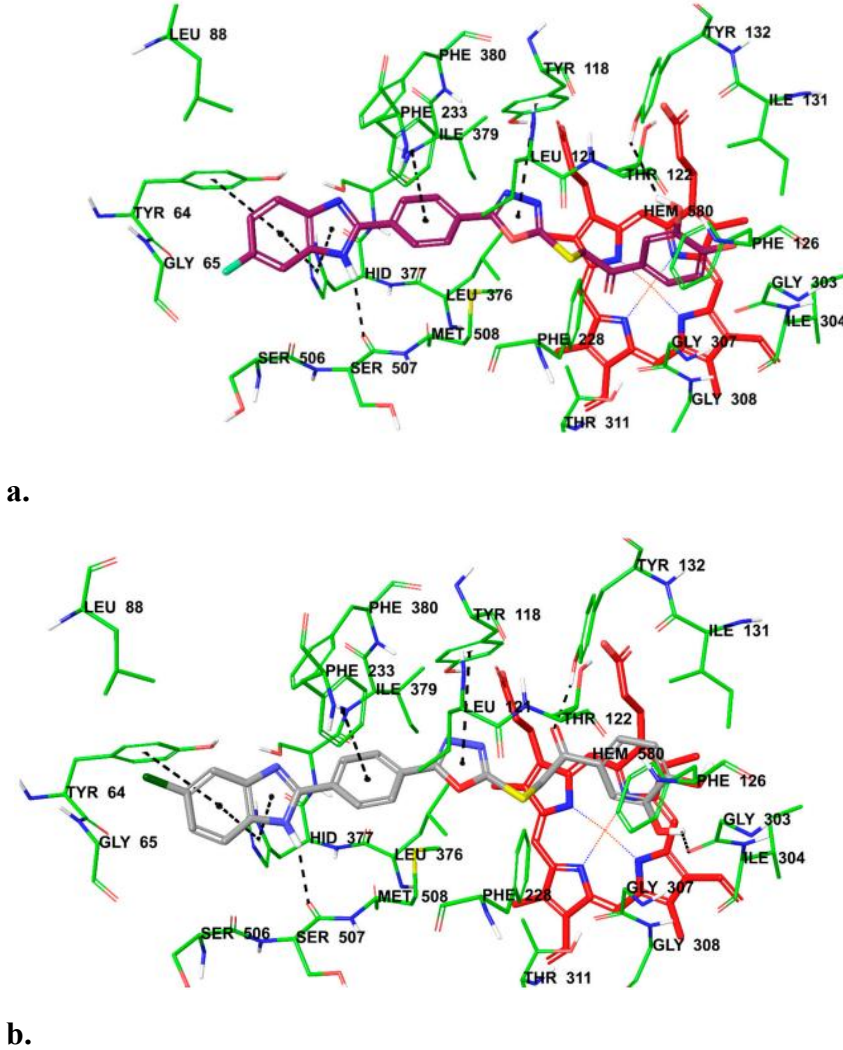
Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilopsis</i>
4a	F	H	H	H	>1000	>1000	>1000
4b	F	H	H	CH ₃	>1000	>1000	>1000
4c	F	H	H	Cl	1000	1000	1000
4d	F	H	H	Br	500	1000	>1000
4e	F	H	H	NO ₂	>1000	>1000	>1000
4f	F	H	H	CN	>1000	>1000	>1000
4g	F	Cl	H	Cl	>1000	>1000	>1000
4h	F	H	OH	OH	1.95	31.25	62.5
4i	Cl	H	H	H	500	>1000	>1000
4j	Cl	H	H	CH ₃	>1000	>1000	>1000
4k	Cl	H	H	Cl	>1000	>1000	>1000
4l	Cl	H	H	Br	1000	>1000	>1000
4m	Cl	H	H	NO ₂	1000	>1000	>1000
4n	Cl	H	H	CN	>1000	>1000	>1000
4o	Cl	Cl	H	Cl	>1000	>1000	>1000
4p	Cl	H	OH	OH	1.95	7.8	31.25
Amphotericin B	-	-	-	-	1.95	1.95	1.95
Ketoconazole	-	-	-	-	7.8	1.95	1.95

Çalışmadaki en aktif moleküllerin (**4h** ve **4p**) *C. albicans* suşuna karşı IC50 değerleri hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Bileşik **4h**, **4p** ve ketokonazol'un *C. albicans* suşuna karşı IC₅₀ değerleri

Compound	IC ₅₀ (µg/mL)
4h	2.84 ± 0.16
4p	3.28 ± 0.22
Ketoconazole	0.66 ± 0.07

Moleküler docking çalışmaları ile bu en aktif bulunan bileşik **4h** ve **4p**, lanosterol 14- α -sterol demetilaz enzimi ile etkileşimleri incelenmiştir (Şekil 9).

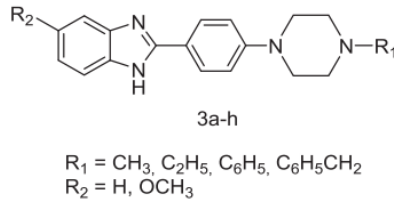


Şekil 9. Bileşik **4h** (a) ve **4p** (b), 14- α -sterol demetilaz enzimi aktif bölgesindeki (PDB: 5FSA) etkileşimleri (inhibitör bileşikler gri ile; HEM kırmızı ile gösterilmiştir).

Bu moleküllerin ikisinin ortak olarak 6 adet etkileşim gerçekleştirdiği görülmüştür. Floro/kloro süstitüe benzimidazol halkasının moleküllerin hidrofobik etkileşimler kurmasına katkıda bulunduğu görülmüştür. Uçtaki fenil halkasında 3. konumdaki serbest hidroksil ucu bileşik **4h**'ın Tyr132, **4p** kodlu molekülün Gly303 amino asitleri ile hidrojen bağı etkileşimi yapmasına olanak sağlamıştır (Karaburun vd., 2019).

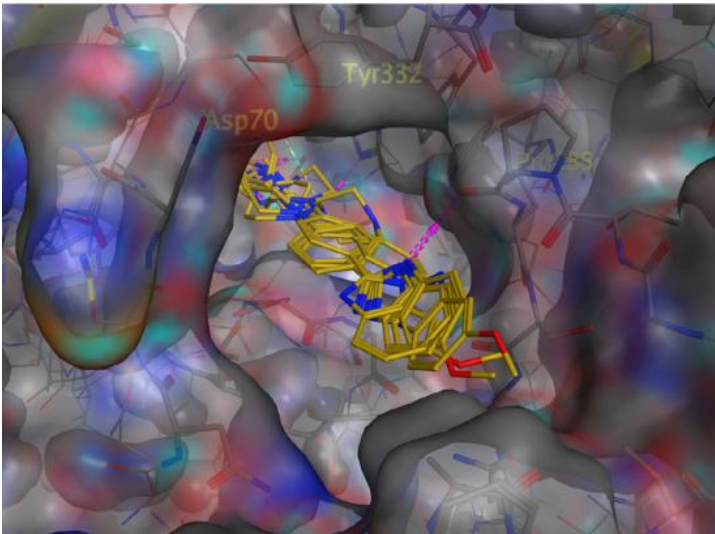
d. Diğer aktiviteler

Özadali-Sari ve arkadaşları, 2-[4-(4-süstiüepiperazin-1-il)fenil]benzimidazol türevi yeni bir seri bileşik sentezlemiş, anti-alzheimer aktivitelerine bakmış ve moleküler modelleme ile etkileşimlerini incelemişlerdir (Şekil 10) (Özadali-Sari vd., 2017).



Şekil 10. 2-[4-(4-süstiüepiperazin-1-il)fenil]benzimidazol türevi yeni bir seri bileşik

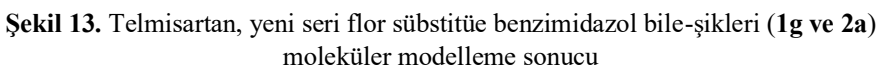
Anti-alzheimer aktivite taraması için, BChE/AChE inhibisyonu, A β antiagregasyonu ve nöroprotektif etkilere bakmışlar ve bileşiklerin moleküler modellemesinde BChE ve AChE'deki olası bağlanma modlarını araştırmışlardır. Bileşiklerden alkil süstitüe türevlerin BChE'ye karşı en yüksek inhibisyon aktivitesini gösterdikleri ve AChE'ye göre önemli seçiciliğe sahip oldukları bulunmuştur (Şekil 11).



Şekil 11. BChE'ye karşı bileşik **3a**, **3b**, **3d-f** ve **3h**



Telmisartanın bifenil grubunun orto pozisyonundaki karboksil grubu Arg167



419

dirençli ve yüksek elektronegativiteli olmasının aktiviteye katkısı değerlendirilmiştir. Moleküler modelleme çalışmasında telmisartan ile karşılaştırıldığında bu iki molekülün AT1 reseptöründe daha güçlü etkileşim kurdukları gözlenmiştir ve aktivite test sonuçları bunu desteklemiştir (Wu ve ark., 2020).

Tartışma ve Sonuç

Benzimidazol türevleri, doğal bileşiklerin yapısında yer alması ya da biyoizoster olarak bulunması nedeniyle araştırmalarda önemli bir odak noktası haline gelmiştir. İlk kez Hobrecker tarafından sentezlenen benzimidazol halkasının, tautomerizasyon özelliği sayesinde farklı izoformlara dönüşebildiği gösterilmiş; bu yapısal esneklik, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesinin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde yeni sentezlenen benzimidazol çekirdeği içeren moleküllerin antiülser, antihistaminik, antihipertansif, antifungal ve antikanser gibi pek çok önemli farmakolojik etki sergilediği bildirilmektedir.

Literatürde incelenen çalışmalar, benzimidazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemlerin ürün verimi üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle mikrodalga destekli sentez yöntemlerinin, klasik sentez yaklaşımlarına kıyasla daha yüksek verim sağladığı, daha kısa reaksiyon süreleri sunduğu ve bu üstünlüğün birçok çalışmada nicel verilerle desteklendiği görülmektedir.

Sonuç olarak, klinikte yaygın kullanım alanına sahip benzimidazol çekirdeği üzerine in vitro çalışmaların oldukça yoğun olmasına karşın, in silico çalışmaların görece sınırlı kaldığı dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, in silico yöntemlerle elde edilen sonuçların in vitro verilerle büyük ölçüde uyum göstermesi, hesaplamalı yaklaşımların güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Sadece antikanser ve antimikrobiyal aktiviteler açısından değil, diğer biyolojik etkiler üzerinden gerçekleştirilen QSAR çalışmalarının çıktıları da değerlendirildiğinde, benzimidazol temelli bileşiklerin gelecekte yeni ve etkili ilaç adaylarının geliştirilmesi açısından önemli bir potansiyel taşıdığı sonucuna varılmıştır.

Kaynakça

- Aykaç, O. Benzimidazol yapısı taşıyan bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, QSAR çalışmaları, sentez yöntemleri ve yapı tayini KTÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Projesi Bitirme Tezi, 2022, Trabzon.
- Bistrović A, Krstulović L, Harej A, Grbčić P, Sedić M, Koštrun S, Pavelić SK, Bajić M, Raić-Malić S. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole amidines as potent multi-target inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Eur J Med Chem.* 2018 Jan 1;143:1616-1634.
- Elzahabi, H.S., (2011). Synthesis, characterization of some benzazoles bearing pyridine moiety: search for novel anti-cancer agents. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 46(9), 4025-4034.
- Fan, J., Fu, A., and Zhang, L., (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83-89.
- Gullapelli, K., Brahmeshwari, G., Ravichander, M., and Kusuma, U., (2017). Synthesis, antibacterial and molecular docking studies of new benzimidazole derivatives. *Egyptian Journal Of Basic And Applied Sciences*, 4(4), 303-309.
- Haider, K., Shahar Yar, M. (2022). Advances of Benzimidazole Derivatives as Anticancer Agents: Bench to Bedside. *Biochemistry*. doi: 10.5772/intechopen.101702.
- Hobrecker F, (1872). Reduction-products of nitracetamide compounds. *Deut Chem Ges Ber.* 5: 920–924.
- İkizler A (1985) Heterohalkalı Bileşikler. K.T.Ü Basımevi, Trabzon, 236 s.
- Karaburun, A. Ç., Kaya Çavuşoğlu, B., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., Atlı, Ö., Koparal, A. S., & Kaplancıklı, Z. A. (2019). Synthesis and Anti-fungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(1), 191.
- Kazimierczuk, Z., Upcroft, J. A., Upcroft, P., Górski, A., Starościak, B., and Laudy, A., (2002). Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro-and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, 49(1), 185-195.
- Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P., and Vuorela, P., (2010). Design and synthesis of 2-arylbenzimidazoles and evaluation of their inhibitory effect against *Chlamydia pneumoniae*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(21), 7664-7674.
- Narasimhan, B., Sharma, D., and Kumar, P., (2012). Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 21(3), 269-283.

- Ozadali-Sari, K., Küçükkılınç, T. T., Ayazgok, B., Bal-kan, A., and Unsal-Tan, O., (2017). Novel multi-targeted agents for Alzheimer's disease: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel 2-[4-(4-substitutedpiperazin-1-yl) phenyl] benzimidazoles. *Bioorganic Chemistry*, 72, 208-214.
- Patil A, Swastika G, Sanjay S, (2008). A systematic re-view of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan J. Chem.* 3:447-460.
- Podunavac-Kuzmanović, S.O., Cvetković, D.D., and Barna, D. J. (2009). QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(4), 1670–1682.
- Shilcrat, S.C., Mokhallalati, M.K., Fortunak, J.M.D., Pridge, L.N.A. (1997). New regioselective synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1H-imidazoles and its application to the development of eprosartan. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 8449-8454.
- Tahlan, S., Kumar, S., Narasimhan, B. (2019). Pharmaco-logical significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review. *BMC Chemistry*, 13, 1-21.
- Pietro Picconi, Charlotte Hind, Shirin Jamshidi, Kazi Nahar, Melanie Clifford, Matthew E. Wand, J. Mark Sutton, and Khondaker Miraz Rahman. Triaryl Benzimidazoles as a New Class of Antibacterial Agents against Resistant Pathogenic Microorganisms. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 6045–6059.

BÖLÜM 25

Adipoz Doku Disfonksiyonu ve Kanser Gelişimi: Metabolik, İnflamatuar ve İmmün Mekanizmalar

Cansu Özbayer¹ & Emine Yağcı²

¹ Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-1120-1874

² Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 0000-0003-2179-1318

1. Giriş

Obezite, son birkaç on yılda küresel ölçekte hızla artan prevalansı ile yalnızca metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların değil, aynı zamanda kanser yükünün de önemli bir belirleyicisi hâline gelmiştir. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, aşırı kilo ve obezitenin meme, kolorektal, endometrium, özofagus, pankreas ve böbrek başta olmak üzere birçok kanser türünün görülme sıklığını ve mortalitesini anlamlı biçimde artırdığını göstermektedir. Bu veriler, obezitenin kanser gelişiminde yalnızca eşlik eden bir durum değil, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Obezite prevalansındaki küresel artış göz önüne alındığında, obeziteye atfedilebilir kanser yükünün önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir (Calle & Kaaks, 2004).

Uzun yıllar boyunca adipoz doku, organizmada enerji depolayan pasif bir yapı olarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda elde edilen bulgular, yağ dokusunun aktif bir endokrin ve immün organ olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur. Adipositler ve stromal vasküler fraksiyonu oluşturan hücreler tarafından salgılanan adipokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri; sistemik metabolik dengeyi düzenlemenin yanı sıra hücresel proliferasyon, inflamasyon ve bağışıklık yanıtları üzerinde de belirleyici rol oynamaktadır. Bu çok yönlü sekretuar kapasite, adipoz dokuyu obeziteyle ilişkili kanser gelişiminde merkezi bir biyolojik aktör hâline getirmektedir (Vucenik & Stains, 2012).

Obezite ile kanser arasındaki ilişki, tek bir yolakla açıklanamayacak kadar karmaşık olup, metabolik, hormonal ve inflamatuvar mekanizmaların etkileşimini içeren çok katmanlı bir süreçtir. Obeziteye eşlik eden hiperinsülinemi ve insülin direnci, IGF sinyal yollarının kronik aktivasyonu yoluyla hücresel proliferasyonu ve tümör büyümesini desteklerken; leptin–adiponektin dengesindeki bozulma, proinflamatuvar ve proanjiyogenik bir mikroçevrenin oluşmasına katkıda bulunur. Buna ek olarak, obeziteye özgü kronik düşük dereceli inflamasyon, tümör mikroçevresinde bağışıklık baskılanmasını ve tümör progresyonunu kolaylaştıran bir zemin hazırlamaktadır (Kolb, Sutterwala, & Zhang, 2016).

Günümüzde kanser biyolojisi, yalnızca malign hücrelerin genetik özellikleri üzerinden değil, aynı zamanda bu hücreleri çevreleyen tümör mikroçevresi bağlamında ele alınmaktadır. Obezite, yağ dokusu kaynaklı inflamasyon, ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması ve bağışıklık hücre kompozisyonundaki değişiklikler aracılığıyla tümör mikroçevresini derinden şekillendirir. Bu yeniden programlanmış mikroçevre, kanser hücrelerinin invazyon, metastaz ve tedaviye direnç gibi özelliklerini destekleyerek hastalığın klinik seyrini olumsuz yönde etkileyebilir (Iyengar, Gucalp, Dannenberg, & Hudis, 2016).

Obezitenin Küresel Yükü ve Kanser Riski: Epidemiyoloji ve Genel Bağlantılar

Obezite, günümüzde dünya genelinde yaygınlığı giderek artan, çok sayıda kronik hastalıkla ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunudur. Koroner arter hastalığı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, osteoartrit, uyku bozuklukları ve ruhsal hastalıklar gibi durumlarla uzun süredir ilişkilendirilen obezitenin, aynı zamanda birçok solid organ ve hematolojik malignite için de önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek güçlenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin özellikle meme, kolon ve rektum, özofagus, mide, safra kesesi, pankreas, endometrium ve over kanseri riskini artırdığını göstermektedir (Pati, Irfan, Jameel, Ahmed, & Shahid, 2023).

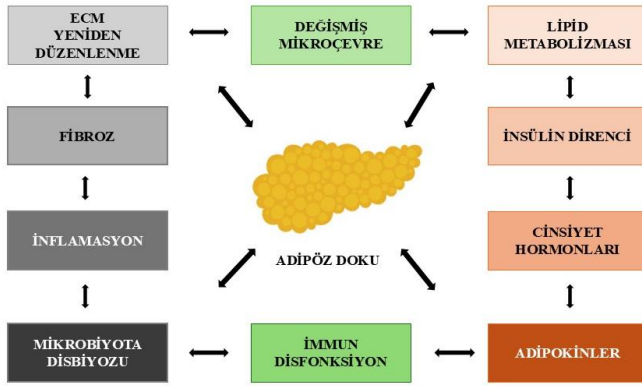
Son birkaç on yılda obezite prevalansındaki hızlı artış, bu ilişkiyi küresel ölçekte daha da önemli hâle getirmiştir. 1975 yılından bu yana obezitenin dünya genelinde yaklaşık üç kat arttığı bildirilmektedir. Yalnızca yetişkin nüfusta değil, çocukluk çağında da obezite yaygınlığı dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır; 2020 yılında beş yaşın altındaki yaklaşık 39 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. Mevcut eğilimler devam ederse, 2025 yılına kadar dünya genelinde 1 milyardan fazla yetişkinin obez, 2030 yılına gelindiğinde ise yetişkin nüfusun yaklaşık %20'sinin obez olacağı öngörülmektedir (Gao et al., 2023; Pati et al., 2023; Phelps et al., 2024). Bu artış, obeziteyle ilişkili kanser yükünün önümüzdeki yıllarda daha da artabileceğine işaret etmektedir.

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında, obezite ile kanser arasındaki ilişkiye dair ilk güçlü kanıtlar 1970'li yıllardan itibaren yapılan geniş ölçekli kohort çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalar, obezitenin özellikle kolon, menopoz sonrası meme, endometrium, böbrek (renal hücreli karsinom), özofagus adenokarsinomu, mide kardiya, pankreas, safra kesesi ve karaciğer kanserlerinin hem görülme sıklığını hem de mortalitesini artırdığını ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine dayanan analizlerde, tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %15–20'sinin aşırı kilo ve obeziteye atfedilebileceği tahmin edilmektedir (Calle & Kaaks, 2004; Vucenik & Stains, 2012).

Obezite uzun yıllar boyunca diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların temel belirleyicilerinden biri olarak değerlendirilmiş olsa da, obezite ile kanser arasındaki ilişki görece daha az ilgi görmüştür. Ancak obezite salgınının tip 2 diyabet insidansındaki artışla paralel seyretmesi, insülin direnci, hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sinyallemesinin kanser gelişimindeki rolünü gündeme getirmiştir. Günümüzde obezite-kanser bağlantısını açıklayan mekanizmalar arasında en güçlü ampirik destek, obezitenin metabolik ve endokrin etkileri ile peptit ve steroid hormonların üretiminde yol açtığı değişikliklere dayanmaktadır (Calle & Kaaks, 2004).

Artan obezite prevalansı, kanser epidemiyolojisine ilişkin endişeleri daha da artırmaktadır. Sistematik derlemeler ve meta-analizlerde özetlenen çok sayıda prospektif kohort çalışması, obezitenin hem genel kanser insidansı hem de belirli kanser türleri (özellikle endometriyal kanser, menopoz sonrası meme kanseri, kolorektal kanser ve özofagus adenokarsinomu) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca kilo kaybı sağlayan ve bu kaybı sürdürebilen bireylerde kanser insidansı ve kanser ilişkili mortalitenin azalması, obezite-kanser ilişkisinin nedenselliğini destekleyen önemli dolaylı kanıtlar sunmaktadır (Basen-Engquist & Chang, 2011).

Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde, obezite özellikle meme ve kolorektal kanser başta olmak üzere birçok malignite için belirgin bir yatkınlık faktörüdür. Adipöz doku, yalnızca enerji depolayan pasif bir yapı olmayıp; aktif bir endokrin ve immün organ olarak tümör mikroçevresini şekillendirmektedir. Obezitede değişen yağ asidi salgılanması ve metabolizması, hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi, artmış östrojen ve diğer steroid hormon üretimi, bağışıklık yanıtının bozulması, kronik düşük dereceli inflamasyon ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler karsinogenez, metastaz gelişimi ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 1). Bu mekanizmaların her birinin farklı kanser türlerinin gelişimine değişen oranlarda katkıda bulunması muhtemeldir (Pati et al., 2023).



Şekil 1. Obezite kaynaklı yağ dokusu disfonksiyonunun tümör başlangıcı, ilerlemesi ve tekrarlaması üzerindeki potansiyel mekanizması. Aşırı yağ birikimi, yağ dokusunun işlev bozukluğuna yol açarak proinflamatuvar sitokinlerin, seks hormonlarının ve lipid metabolitlerinin üretiminde artışa, ayrıca adiposit kaynaklı sitokin veya adipokin profillerinde bozulmaya ve insülin direncine neden olur. Değişen yağ dokusu, hücre dışı matris (ECM) yeniden düzenlenmesi, fibrozis, kanserle ilişkili adipositler, bozulmuş mikrobiyal metabolizma, adiposit progenitörleri, inflamasyon ve değişmiş mikro çevrenin kaynağıdır. Bu faktörler tümör oluşumuna, büyümesine ve tekrarlamasına katkıda bulunur (Şekil kaynak metin referans alınarak tarafımızdan çizilmiştir) (Pati et al., 2023).

Adipoz Doku Çeşitleri ve Fonksiyonel Özelliklerine Genel Bakış

Son yıllarda adipoz dokunun yalnızca enerji depolayan pasif bir yapı olmadığı, aksine metabolik homeostazın düzenlenmesinde aktif bir endokrin organ olarak görev yaptığı anlaşılmıştır. Yağ hücreleri; interlökin-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), adiponektin, adipisin, açılasyon uyarıcı protein (ASP), retinol bağlayıcı protein-4, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), prostaglandin E2 (PGE2), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) gibi çok sayıda biyolojik olarak aktif molekül salgılar. Bu adipokin ve sitokinler, yaşamın erken dönemlerinden itibaren yağ, kas ve karaciğer dokuları üzerinde doğrudan ya da dolaylı etkiler göstererek insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların etiyopatogenezinde önemli roller üstlenir (Lafontan, 2014).

Enerji homeostazının ve obeziteye eşlik eden metabolik bozuklukların daha iyi anlaşılabilmesi için, adipoz doku gelişiminin erken yaşam dönemlerinden itibaren incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Fetal ve erken postnatal dönemde adiposit sayısının belirlenmesi, adiposit öncüllerinin farklılaşma kapasitesi ve yağ dokusunun endokrin özelliklerinin şekillenmesi, ilerleyen yaşlarda obezite ve metabolik hastalıklara yatkınlığı doğrudan etkilemektedir. Bu kavram “fetal programlama” olarak tanımlanmış olup, maternal beslenme durumu, gebelik sırasında glikoz homeostazındaki değişiklikler ve intrauterin çevrenin, doğum sonrası dönemde insülin direnci gelişimi üzerindeki belirleyici rolünü vurgulamaktadır. Özellikle leptin, insülin ve glukokortikoid sinyallesindeki erken değişikliklerin, adipoz dokunun genişleme kapasitesi ve insülin duyarlılığı üzerinde uzun vadeli etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, adipoz dokunun yalnızca miktarının değil, erken dönemde kazanılan fonksiyonel özelliklerinin de metabolik hastalık riskinin belirlenmesinde temel rol oynadığını ortaya koymaktadır (Lafontan, 2014; Moreno-Mendez, Quintero-Fabian, Fernandez-Mejia, & Lazo-de-la-Vega, 2020).

Memelilerde temel olarak iki ana adipoz doku tipi tanımlanmıştır: beyaz adipoz doku (white adipose tissue, WAT) ve kahverengi adipoz doku (brown adipose tissue, BAT). Geçmişte, BAT'ın yalnızca yenidoğan ve infant döneminde bol bulunduğu, erişkinlikte ise büyük ölçüde kaybolduğu düşünülmekteydi. Ancak görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, özellikle ^{18}F -FDG-PET/CT çalışmaları, erişkin bireylerde boyun, supraklavikular ve paravertebral bölgelerde metabolik olarak aktif kahverengi ve bej yağ dokusunun varlığını açıkça ortaya koymuştur (Boon & van Marken Lichtenbelt, 2015; Cheng et al., 2021). Bu bulgular, erişkinlerde BAT'ın yalnızca yenidoğan dönemine özgü olmadığını, çeşitli antropometrik ve çevresel şartlarda da etkinleşebildiğini vurgulamaktadır.

Ayrıca aktif BAT varlığının merkezi obezite ile ters ilişkili olabileceği de raporlanmıştır (Green et al., 2017).

WAT ve BAT yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda gelişimsel ve fonksiyonel açıdan da belirgin farklılıklar gösterir. Beyaz yağ hücreleri çoğunlukla miyojenik faktör-5 negatif (Myf5⁻) öncüllerden köken alırken, kahverengi yağ hücreleri miyojenik faktör-5 pozitif (Myf5⁺) embriyonik öncüllerden türemektedir. Fonksiyonel olarak WAT, uzun süreli enerji depolanması ve gerektiğinde lipoliz yoluyla yağ asitlerinin dolaşıma verilmesinde uzmanlaşmıştır. Bunun yanı sıra hormon salgılanması, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve inflamatuvar süreçlerde de aktif rol oynar (Cheng et al., 2021; Shan et al., 2013). Beyaz adipoz doku (WAT), yalnızca enerji depolayan bir yapı olmaktan öte, aktif bir endokrin organ olarak işlev görür. WAT, leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ve çeşitli sitokinleri (örneğin TNF- α , IL-6) salgılayarak, vücudun enerji dengesi, insülin duyarlılığı, inflamatuvar yanıt ve metabolik homeostaz üzerinde doğrudan etkili olur. Bu salgılar, hem lokal doku mikroçevresinde hem de sistemik düzeyde sinyal aktarımı sağlar ve enerji harcamasının, iştahın ve metabolik süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca WAT, adipokin profili ve yağ hücresi boyutu değişiklikleri aracılığıyla obezite ve metabolik sendrom gelişiminde belirleyici rol oynar. Bu yönleriyle WAT, sadece enerji deposu değil, metabolik dengeyi şekillendiren fonksiyonel bir endokrin organ olarak kabul edilir (Trayhurn & Beattie, 2001).

Buna karşılık BAT, enerji harcamasına ve ısı üretimine yönelik özelleşmiş bir dokudur. Çok sayıda mitokondri içeren, multiloküler lipid damlacıklarıyla karakterize kahverengi yağ hücrelerinde, iç mitokondriyal zarda yer alan ayrıştırıcı protein-1 (UCP1) yüksek düzeyde eksprese edilir. UCP1, mitokondriyal solunumu ATP sentezinden ayırarak kimyasal enerjinin ısıya dönüşmesini sağlar ve bu mekanizma non-şivering termogenez için temel öneme sahiptir (Bargut, Aguila, & Mandarim-de-Lacerda, 2016; Cheng et al., 2021). Kahverengi yağ dokusunun termojenik kapasitesi, zengin mitokondri içeriği ve iç mitokondriyal membranda lokalize UCP1 sayesinde ortaya çıkar; UCP1, proton gradientini ATP sentezinden ayırarak serbest enerjiyi ısı üretimine yönlendirir, böylece non-shivering termogenez için kritik bir moleküler mekanizma oluşturur. Bu süreç, BAT'ın yüksek mitokondri yoğunluğu ve multiloküler lipid damlacıkları ile karakterize yapısal özellikleriyle uyumludur ve adaptif termogeneizde merkezi rol oynar (Zhang, Xiao, Jiang, Phillips, & Shi, 2025).

Adipoz doku biyolojisine ilişkin artan bilgi birikimi, beyaz yağ dokusu (WAT) içinde üçüncü bir adiposit tipi olarak tanımlanan bej (beige/brite) adipositlerin varlığını ortaya koymuştur. Bu hücreler, özellikle soğuğa maruz

kalma veya β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu gibi termojenik uyarılar altında ortaya çıkar ve WAT içerisinde UCP1 ekspresyonunu artırarak kahverengi yağ dokusuna (BAT) benzer termojenik özellikler kazanırlar. Bu süreç, “browning” veya beyaz yağın kahverengileşmesi olarak adlandırılır. Hem fare modellerinde hem de insanlarda tespit edilen bej adipositler, yalnızca enerji harcamasını artırmakla kalmaz, aynı zamanda metabolik sağlığı iyileştirme potansiyeli de taşır (Altınova, 2022; Cheng et al., 2021).

Bej adipositlerin kökeni hâlen tartışmalı olmakla birlikte, üç temel mekanizma öne sürülmektedir: olgun beyaz yağ hücrelerinin transdiferansiyasyonu, özgül bej adiposit öncüllerinden farklılaşma veya dokuda bulunan progenitor hücrelerden de novo gelişim. Deneysel çalışmalar, klasik BAT ve bej yağ dokusundaki UCP1-pozitif hücrelerin genetik olarak farklı düzenleyici mekanizmalara sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, farelerin deri altı yağ dokusundaki bej adipositler, klasik kahverengi yağ hücrelerinden farklı olarak Myf5⁺ embriyonik öncüllerden köken almaz (Cheng et al., 2021).

Hem kahverengi hem de bej yağ hücreleri, glikoz ve yağ asitlerini substrat olarak kullanarak ısı üretme kapasitesine sahiptir ve bu özellikleri sayesinde tüm vücutta glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu dokuların aktivasyonunun enerji harcamasını artırarak obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde potansiyel bir strateji olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla BAT ve bej yağ dokusunun gelişimi, aktivasyonu ve düzenleyici mekanizmalarının ayrıntılı olarak aydınlatılması, obezite ve ilişkili metabolik hastalıkların tedavisine yönelik yeni hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayabilir (Cheng et al., 2021; Sidossis & Kajimura, 2015).

2. Adipoz Doku

2.1. Beyaz Adipoz Doku

Beyaz yağ dokusu, sıkıca paketlenmiş, büyük küresel yağ hücrelerinden (kahverengi yağ dokusunda bulunan çok bölmeli yağ hücrelerinin aksine tek bölmeli yağ hücreleri olarak da adlandırılır) oluşur ve zengin bir şekilde damarlanmış gevşek bağ dokusu ile desteklenir. Adipositlerin boyutu, hücre içi lipid miktarına bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterir ve insanlarda çaplarının yaklaşık 30–130 μ m arasında değiştiği bildirilmektedir. Bir yağ hücresinin hacmi, hücrenin işlevselliğinin belirleyicisidir; daha büyük yağ hücreleri genellikle daha yüksek metabolik aktivite gösterir ve bağışıklık hücreleri için daha fazla kemoatraktan salgılar (Frayn, Karpe, Fielding, Macdonald, & Coppack, 2003; Wronska & Kmiec, 2012).

Olgun yağ hücrelerinde, büyük bir lipid damlası neredeyse tüm hücre hacmini doldurur ve yalnızca çeşitli yapısal proteinlerle güçlendirilmiş ince bir lipid tek

tabakası ile çevrilidir. Bu özgün hücresel organizasyon, yağ hücresinin mekanik bütünlüğünü sürdürebilmesi için güçlü bir bağ dokusu desteğini zorunlu kılmaktadır (Cinti, 2001; Wronska & Kmiec, 2012).

Adipositler, mekanik strese karşı korunmalarını sağlayan ve hücreyi çevreleyen kolajen I ve retiküler liflerden oluşan özel bir bağ dokusu ağı ile sarılmıştır. “Kolajenik peri-adiposit sepeti” olarak tanımlanan bu yapı, yağ dokusunun hem yapısal stabilitesini hem de hücresel organizasyonunu korumada temel bir rol oynar (Wronska & Kmiec, 2012). Her bir adiposit, tipik bir bileşime sahip bazal laminasını sentezleyerek hücre-matriks etkileşimlerini düzenler. Bu bazal lamina, adipositin şeklinin korunması, mekanik dayanıklılığın sağlanması ve çevresel sinyallere yanıt verebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Mariman & Wang, 2010). Adipositlerin özgün hücresel mimarisi, lipid depolama kapasitesi ile mekanik dayanıklılık arasında hassas bir denge gerektirir; bu denge, hücreyi çevreleyen bağ dokusu ve bazal lamina yapıları tarafından sağlanmaktadır (Rosen & Spiegelman, 2014).

Yağ hücreleri ve beyaz yağ dokusundaki stromal hücreler, kolajen tip I, III ve IV’ün yanı sıra, özellikle bazal lamina ile hücre dışı matriks arasındaki bağlantıyı güçlendiren kolajen tip VI (Col6a1) sentezleyerek dokunun mekanik dayanıklılığını destekler (Khan et al., 2009). Adiposit bazal laminaları ve fibronektin, dekorin, tenasin C ve çeşitli proteoglikanlardan oluşan ECM ağı, hücrelere mekanik destek sağlayarak adipoz dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlar (Mariman & Wang, 2010; Wronska & Kmiec, 2012).

Beyaz yağ dokusu, adipositlerin yanı sıra stromal vasküler fraksiyon olarak adlandırılan ve kök hücreler, ön adipositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve bağışıklık hücrelerinden oluşan heterojen bir hücre topluluğunu içerir; bu hücreler doku homeostazının sürdürülmesinde belirleyici rol oynar ayrıca ECM bileşenlerinin üretimine de katkıda bulunur (Rosen & Spiegelman, 2014; Wronska & Kmiec, 2012). Stromal vasküler fraksiyonu oluşturan hücreler, kolajenler ve diğer matriks proteinlerini sentezleyerek yalnızca yapısal destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda adipoz dokunun yeniden şekillenmesine aktif olarak katkıda bulunur (Mariman & Wang, 2010).

Yağ dokusu kök hücrelerinin yalnızca adipositlere değil, nöronal ve hepatosit benzeri hücreler dâhil olmak üzere farklı hücre soylarına farklılaşabilmesi, bu dokunun rejeneratif ve biyolojik potansiyelini ortaya koymaktadır (Zuk et al., 2002). Beyaz yağ dokusundaki ön adipositler, toplam hücre popülasyonunun önemli bir bölümünü oluşturur ve bu hücrelerin proliferasyon kapasitesi, anatomik yağ deposuna bağlı olarak belirgin farklılıklar gösterir (Joe, Yi, Even, Vogl, & Rossi, 2009). Beyaz yağ dokusu, metabolik duruma bağlı olarak makrofajlar ve diğer bağışıklık hücrelerinin yoğun göçüne maruz kalmakta olup,

özellikle obezite durumunda bu hücrelerin dokuda belirgin şekilde biriktiği gösterilmiştir (Weisberg et al., 2003).

Tüm beyaz yağ dokusu hücrelerinin %15-50'sini oluşturan ön adipositler, çeşitli beyaz yağ dokusu depolarında farklı çoğalma potansiyelleri sergiler. Beyaz yağ dokusu, makrofajlar, lenfositler (doğal öldürücü, T yardımcı, T düzenleyici ve B lenfositleri) ve mast hücreleri gibi değişen sayıda bağışıklık hücrelesinin yoğun göçüne ve akümülyasyonuna maruz kalır. Zayıf bireylerin yağ dokusunda anti-inflamatuar özellikte M2 makrofajlar baskınken, obezite ile birlikte makrofaj popülyasyonunun pro-inflamatuar M1 fenotipine doğru belirgin bir kayma gösterdiği bildirilmektedir (Wronska & Kmiec, 2012).

Beyaz adipoz doku, trigliserid formunda enerji depolayarak organizmanın uzun dönemli enerji gereksinimlerini karşılayan temel metabolik rezervi oluşturur ve enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengenin korunmasında merkezi bir rol üstlenir (Rosen & Spiegelman, 2014). Ancak günümüzde WAT, yalnızca pasif bir enerji deposu olarak değil, aynı zamanda çok sayıda biyolojik olarak aktif molekül salgılayan önemli bir endokrin organ olarak değerlendirilmektedir. Beyaz yağ dokusunun endokrin fonksiyonu, periferik enerji depoları ile merkezi metabolik düzenleyici sistemler arasında çift yönlü bir iletişim ağı kurulmasını sağlar (Kershaw & Flier, 2004). Bu çok yönlü sekreatuar kapasite, beyaz yağ dokusunu enerji homeostazının pasif bir bileşeni olmaktan çıkararak, metabolik adaptasyonun aktif bir düzenleyicisi hâline getirmektedir (Rosen & Spiegelman, 2014).

Beyaz yağ dokusundan salgılanan adipokinler, metabolizma ile bağışıklık sistemi arasında bir köprü oluşturarak obeziteye eşlik eden kronik düşük dereceli inflamasyonun şekillenmesinde belirleyici rol oynar (Trayhurn & Beattie, 2001). Adipositler tarafından salgılanan leptin, yağ depolarının doluluk durumunu merkezi sinir sistemine ileten temel bir sinyal molekülü olup, iştahın baskılanması ve enerji harcamasının düzenlenmesinde kritik rol oynar (Friedman & Halaas, 1998). Buna karşılık adiponektin, insülin duyarlılığını artıran, anti-inflamatuar ve anti-aterojenik özellikleriyle metabolik homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunan koruyucu bir adipokin olarak öne çıkmaktadır (Scherer, 2006). Resistin ise özellikle obezite koşullarında artan düzeyleriyle insülin sinyal yollarını olumsuz etkileyerek metabolik disfonksiyonla ilişkilendirilen bir adipokin olarak tanımlanmıştır (Steppan et al., 2001).

Bu adipokinlerin etkileri enerji metabolizmasıyla sınırlı olmayıp, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi, insülin duyarlılığı ve vasküler fonksiyonlar üzerinde de belirgin ve çok yönlü (pleiotropik) etkiler göstermektedir. Bu yönüyle beyaz yağ dokusu, metabolik ve inflamatuvar

süreçlerin entegrasyonunda aktif bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Trayhurn & Beattie, 2001).

2.2 Kahverengi ve Bej Adipoz Doku

Diğer organlarla karşılaştırıldığında, kahverengi yağ dokusu (brown adipose tissue, BAT) nispeten geç tanımlanmış bir organdır. BAT ilk kez 1551 yılında İsviçreli doğa bilimci Konrad Gessner tarafından tanımlanmış olsa da, histogenetik olarak olgun ve ayrı bir doku olarak kabul edilmesi yirminci yüzyılı bulmuştur. İnsanlarda BAT'a ilişkin en erken ve kesin tanım, 1902 yılında Shinkishi Hatai tarafından yapılmıştır. Hatai, insan embriyolarında gerçekleştirdiği çalışmalarda, konum ve yapısal özellikleri bakımından alt memelilerdeki kış uykusu bezine benzeyen bir dokunun varlığını tanımlamış ve bu bulguyu literatüre kazandırmıştır (Enerbäck, 2010).

Tanımlanan BAT, sternokleidomastoid ve trapezius kaslarının altında, boyun boyunca uzanan karakteristik bir yerleşim göstermektedir. Histolojik incelemeler, dokunun poligonallı lobüllerden oluştuğunu, yoğun vaskülarizasyon ve miyelinsiz sinir lifleri içerdiğini ortaya koymuştur. Bu özellikler günümüzde BAT'ın ayırt edici morfolojik tanımı olarak kabul edilmektedir. Uzun süre erişkin insanlarda BAT'ın bulunmadığı varsayılmış olsa da, daha sonraki otopsi ve anatomik çalışmalar, hem bebeklerde hem de erişkinlerde BAT varlığını doğrulamıştır (Cypess & Kahn, 2010; Enerbäck, 2010; Nedergaard, Bengtsson, & Cannon, 2007).

İnsanlarda BAT'ın başlıca lokalizasyonları servikal/aksiller bölgeler, perirenal ve adrenal alanlar ile büyük damarlar ve trakea çevresidir. Bebeklerde ayrıca skapulalar arasında ince, uçurtma şeklinde bir BAT tabakası tanımlanmıştır. Bebeklik döneminde toplam BAT kütlesinin yaklaşık yarısı servikal/aksiller ve perirenal bölgelerde bulunur. Yaşla birlikte BAT miktarı azalmakla birlikte, morfolojik çalışmalar, bazı BAT depolarının erişkinlikte de varlığını sürdürdüğünü göstermektedir. Özellikle genç bireylerde ve soğuk ortamlara maruz kalan kişilerde BAT'ın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Enerbäck, 2010).

Yapısal ve işlevsel özellikleri bakımından kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusundan belirgin şekilde ayrılır. BAT adipositleri, dokuya karakteristik kahverengi rengini veren, UCP1 açısından zengin çok sayıda mitokondri içerir. BAT aktivasyonu sırasında yağ asitleri elektron taşıma zincirinde kullanılırken, UCP1 protonların ATP sentazı by-pass etmesine olanak tanıyarak oksidatif fosforilasyonu ATP üretiminden ayırır ve enerjinin ısı şeklinde açığa çıkmasını sağlar. Bu mekanizma, soğuğa bağlı termogenezde vücut sıcaklığının korunmasında ve diyet kaynaklı termogenez yoluyla enerji fazlasının

dengelenmesinde kritik öneme sahiptir (Cannon & Nedergaard, 2004; Harb et al., 2023).

BAT yalnızca yağ asitlerini değil, aynı zamanda glikozu da yüksek oranda kullanabilen metabolik olarak aktif bir dokudur. Bu nedenle BAT aktivasyonunun, glikoz metabolizmasını iyileştirebileceği ve obeziteye sıklıkla eşlik eden tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceği öne sürülmektedir. Yağ asidi oksidasyonu yoluyla enerji harcamasını artırmaya yönelik BAT'ın terapötik olarak uyarılması, günümüzde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Harb et al., 2023).

Klasik beyaz ve kahverengi adipositlerin yanı sıra, son yıllarda bej (brite) adipositler olarak adlandırılan üçüncü bir yağ hücresi tipi tanımlanmıştır. Bej adipositler esas olarak beyaz yağ dokusu depoları içerisinde ortaya çıkmakla birlikte, bazı durumlarda kahverengi yağ dokusu ile birlikte de bulunabilmektedir. Mitokondrilerinde UCP1 eksprese edebilen bu hücreler, uygun uyarılar altında termojenik kapasite kazanır. Kahverengi adipositler bazal koşullarda yüksek düzeyde UCP1 ekspresyonu gösterirken, bej adipositlerde bu ekspresyon genellikle soğuk maruziyeti veya β 3-adrenerjik uyarı gibi dış sinyallerle indüklenir. Ayrıca bej adipositler, kalsiyum döngüsü ve kreatin döngüsü gibi UCP1'den bağımsız mekanizmalar yoluyla da termogenez gerçekleştirebilir (Harb et al., 2023; Kajimura, Spiegelman, & Seale, 2015; Wu et al., 2012).

Bu iki hücre tipi gelişimsel kökenleri bakımından da farklılık gösterir. Kahverengi adipositler, miyojenik faktör-5 (Myf5) pozitif dermatomiyotom hücrelerinden köken alırken; bej adipositler, çoğunlukla beyaz yağ dokusu depolarında bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü- α (PDGFR α) pozitif öncüllerden türetilir. Kahverengi ve bej adipositler arasındaki temel benzerlikler ve farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (Harb et al., 2023). WAT'ın bej adipositlere dönüşebilme kapasitesi (browning), obezite tedavisine yönelik umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 1. Kahverengi ve bej adipositler arasındaki temel benzerlikler ve farklılıkların özeti (Harb et al., 2023).

Özellik	Kahverengi adipositler (Brown adipocytes)	Bej adipositler (Beige adipocytes)
Yerleşim	Supraklaviküler, subklavian ve torasik omurga bölgelerinde bulunur.	Dış uyaranlara yanıt olarak beyaz adipoz doku depolarında ortaya çıkar.
Hücresel yapı	Birden fazla küçük yağ damlacığı içerir. Mitokondri ve UCP1 açısından zengindir.	Tek bir büyük yağ damlacığı bulunur; uyarım sonrası çok sayıda küçük damlacık oluşabilir. Uyarım sonrası mitokondri ve UCP1 içeriği artar.
Köken	Myojenik faktör 5 (Myf5) pozitif öncül hücrelerden köken alır.	Platelet-derived growth factor α (PDGFR α) pozitif öncül hücrelerden köken alır.
Termojenez	UCP1-bağımlıdır.	UCP1-bağımlıdır. UCP1'den bağımsız mekanizmalar da mevcuttur (Ca^{2+} döngüsü ve kreatin döngüsü).

BAT aktivitesi büyük ölçüde sempatik sinir sistemi ve tiroid hormonları tarafından düzenlenir. Kahverengi yağ dokusunda $\beta 3$ -adrenerjik reseptörler ve tiroid hormon reseptörleri yüksek düzeyde eksprese edilir. Noradrenalin aracılı $\beta 3$ -adrenerjik uyarı, hücre içi trigliseritlerin yıkımını artırarak serbest yağ asitlerinin açığa çıkmasını sağlar ve bu yağ asitleri UCP1 için doğrudan substrat görevi görür. Buna ek olarak, sempatik aktivasyon, lokal tiroid hormon biyoyararlanımını artıran deiyodinaz tip II ekspresyonunu da indükler. Tiroid hormonları, $\beta 3$ -adrenerjik sinyalleşmenin BAT üzerindeki etkilerini güçlendirerek termojenik yanıtı potansiyalize eder. İlginç olarak, tiroid hormonlarının adrenerjik uyarıdan bağımsız olarak beyaz yağ dokusunda browning sürecini başlatabildiği, ancak yeterli sempatik aktivasyon olmadığında belirgin bir termojenik yanıtın ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Bartelt & Heeren, 2014; Harb et al., 2023; Ribeiro et al., 2001).

BAT aktivasyonuna ilişkin alternatif mekanizmalar da öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar, noradrenalin aracılı hücre içi yağ asidi üretiminin UCP1 aktivasyonu için zorunlu olmayabileceğini ve UCP1'in WAT kaynaklı dış yağ asitleri tarafından aktive edilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, BAT'ın yoğun sempatik innervasyonunun fonksiyonel önemi bu modellerle tam olarak açıklanamamaktadır. Ayrıca, $\beta 3$ -adrenerjik uyarım sonrası salınan ve henüz tanımlanmamış, yağ asidi olmayan doğrudan UCP1 aktivatörlerinin varlığı da ileri sürülmüştür. Bu mekanizmaların netleştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Harb et al., 2023).

BAT'ın moleküler düzenlenmesi açısından, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör γ (PPAR γ) ve onun koaktivatörü PGC-1 α 'nın termogenezde

merkezi rol oynadığı gösterilmiştir. PGC-1 α , mitokondriyal biyogenezi ve termojenik gen ekspresyonunu artırarak adaptif termogenezin başlatılmasında görev alır. Ayrıca PRDM16, kahverengi yağ hücre kimliğinin korunması ve BAT'a özgü termojenik gen programının sürdürülmesinde kritik bir transkripsiyonel düzenleyici olarak tanımlanmıştır. PRDM16'nın PGC-1 α ile etkileşimi, kahverengi yağ dokusuna özgü moleküler imzanın oluşmasını sağlar. Bu yolların hedeflenmesi, gelecekte BAT aktivasyonunu artırmaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir (Harb et al., 2023; Nedergaard et al., 2007; Nedergaard & Cannon, 2014).

Erken yaşam döneminde yağ dokusu gelişimi, BAT biyolojisinin anlaşılması açısından önemli bir model sunmaktadır. Fetal koyunlarda yapılan çalışmalar, adipositlerin orta gebelik döneminden itibaren multiloküler bir morfoloji kazandığını, ancak bu aşamada UCP1 ekspresyonunun henüz başlamadığını göstermiştir. Doğuma yaklaşıldıkça, lipid içeriği yüksek tek bölmeli hücreler ile mitokondriden zengin, UCP1 pozitif çok bölmeli adipositlerin birlikte bulunduğu karma bir yapı ortaya çıkmaktadır. Doğumdan sonra UCP1 ekspresyonu en yüksek düzeye ulaşırken, izleyen haftalarda kahverengi adipositlerin kademeli olarak kaybolduğu ve yaklaşık bir ay içinde dokunun büyük ölçüde beyaz adipositlerden oluştuğu bildirilmiştir (Symonds, 2013; Symonds, Pope, & Budge, 2015). Bu gözlemler, erken yaşamda yağ dokusu gelişiminin en az dört farklı aşamada gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Erken yaşam döneminde adipoz dokuda meydana gelen başlıca gelişimsel değişiklikler ve bu süreçte rol oynayan düzenleyici faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir (Symonds, 2013).

Tablo 2. Erken yaşam döneminde adipoz dokuda meydana gelen başlıca gelişimsel değişikliklerin özeti (Symonds, 2013).

Gelişim Evresi	Proliferatif Faz	Hazırlık Fazı (Preparatory phase)	Termojenik Faz	Lipogenik Faz
Birincil adipoz doku özellikleri	Preadiposit	Kahverengi adipoz doku	Kahverengi adipoz doku	Beyaz adipoz doku
Fonksiyon	Adipoz doku deposunun oluşumu için gerekli hücrelerel çoğalma	Yüksek miktarda eşleşmeyi ayırıcı protein 1'in (UCP1) kazanılması	Hipotermiyi önlemek amacıyla eşleşmeyi ayırıcı protein 1'in hızlı aktivasyonu	Lipid birikimi ve depolanması
En bol bulunan gen	Monoklonal antikor Ki-67 ile tanımlanan antijen	Prolaktin reseptörünün uzun formu	Eşleşmeyi ayırıcı protein 1 (UCP1)	Leptin

3. Moleküler Mekanizmalar: Obeziteden Kanser Gelişimine

3.1. Sistemik Moleküler Etkiler

3.1.1. Adipokinler ve hormonlar: leptin–adiponektin dengesinin tümör üzerindeki etkisi

Kanser oluşum süreci karmaşıktır. Başlangıcını, ilerlemesini ve gelişimini etkileyen birçok faktör vardır. Özellikle obeziteyle ilişkili kanserlerin oluşumunda rol oynayan faktörlerden biri de, günümüzde otokrin, parakrin ve endokrin aktivite gösteren bir dizi aktif madde (adipokin) üreten özel bir endokrin organ olarak kabul edilen yağ dokusudur.

Normal koşullar altında, adipokinler dengeli oranlarda üretilir. Kronik düşük dereceli sistemik inflamasyonun düzensiz bir durumu olan obezite sırasında, en bilinen adipokinler olan leptin ve adiponektinin üretimi ve salgılanması bozulur. Obezite de, aşırı yağ dokusu, leptin seviyelerinde artış ve adiponektin seviyelerinde azalma ile ilişkilidir, bu sırada leptin pro-inflamatuar özellikler kazanır. Leptin ve adiponektin seviyelerindeki değişiklikler, üretimlerindeki dengesizlik, salgılanma ve sinyal iletimi, kanser gelişimi için önemli faktörlerdir ve karsinogeneze yol açan çeşitli değişikliklere neden olur. Leptin ve adiponektinin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi birçok kanser türüyle ilişkisi belirlenmiştir. Neoplastik hücreler bağlamında, bu adipokinlerin her ikisi de onkolojik potansiyele sahiptir ve tümör oluşumunda zıt etkiler göstererek kanser ilerlemesine katkıda bulunan ortak hücre içi sinyal yollarını aktive ederler (Bocian-Jastrzebska, Malczewska-Herman, & Kos-Kudła, 2023; Pham & Park, 2021; Pu & Chen, 2021).

Artmış leptin serum seviyeleri ile artmış tümör büyümesi paralel ilerlerken, adiponektin kanser gelişimi ile ters ve negatif bir korelasyon sergilemektedir. Bu ikisi kanserin farklı aşamalarında rol oynamaktadır. Leptin, başlatma, ilerletme ve metastatik ilerleme dahil olmak üzere tümörlerin tüm gelişim aşamalarında doğrudan ve dolaylı olarak yer almaktadır. Kanser hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü, hayatta kalmasını ve istilacılığını teşvik eder ve ayrıca tümör hücresi apoptozunu inhibe eder. Anti-inflamatuar adiponektin, hücrel metabolizmayı inhibe eder, büyümeyi ve tümör oluşumunu baskılar, hücre döngüsünü inhibe eder, apoptozu uyarır, insülin duyarlılığını artırıcı etkileri yoluyla kanser gecikmesini etkileyebilir ve diğer hormonlarla (leptin, östrojen ve insülin gibi) etkileşimler yoluyla antitümör bir etki sağlayabilir. Adiponektinin leptinin etkilerini antagonize edebilme özelliği bulunmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar adiponektinin tümör oluşumunu başlatmadığını, ancak tümör ilerlemesini teşvik edebileceğini öne sürmektedir. Adiponektinin kanser gelişimi üzerindeki etkisi iki yönlüdür ve bireysel tümörlerin özelliklerine bağlı olabilir. Leptin ve adiponektin tümör mikroortamı (TME) ile etkileşime girer. Adipokinler ve TME bileşenleri arasındaki çapraz etkileşim, tümörün malignitesi ve metastazı için kritik olan epitel-mezenkimal geçiş (EMT) aktivasyon programına yol açar

(Ayed et al., 2023; Bocian-Jastrzębska et al., 2023; Jiménez-Cortegana et al., 2021; Olea-Flores et al., 2020).

3.1.2. İnsulin/IGF aksı ve proliferasyon

Büyüme ve metabolizma dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan IGF sistemi, obezite, diyabet, osteoporoz, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi yaygın bozukluklarda düzensizdir. Lipogenez, glikoliz, büyüme ve proliferasyon gibi insüline bağımlı biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde yer alan IGF transkripsiyon faktörleri (TF'ler) ve mekanizmalar iç içe geçmiş bir ağ şeklinde ilerler. Yağ asidi sentaz geni (ASN), ileri besleme mekanizmalarıyla bağlantılı olan ve FoxO1 tarafından negatif olarak düzenlenen USF, SREBP, Karaciğer X reseptörü ve ChREBP TF'ler tarafından düzenlenir. Bu TF'lerin birçoğu ortak bir koaktivatör olan PGC-1 α 'yı ve asetiltransferazlar ve deasetilazlar gibi epigenetik düzenleyicileri paylaşır. İnsülinin metabolik etkileri, insülin tarafından TF aktivasyonunu engelleyen ve glukoneogenez ve lipolizi teşvik eden PKA tarafından dengelenir. Bu insüline duyarlı TF'ler kanonik olarak plazma membran reseptörüyle aktive edilen fosforilasyon kaskadları tarafından düzenlense de, hem IR hem de IGF1R'nin TF rolünü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Aslında, her iki reseptör de çekirdeğe geçer, böylece spesifik DNA dizilerine bağlanır ve önemli transkripsiyonel aktivite gösterir. Özellikle insülinin nükleer bağlanma bölgelerine sahip olduğuna dair ilk kanıt 45 yıldan daha uzun bir süre önce sunulmuştur. İki homolog reseptör farklı düzenleyici etkilere sahip olabilir. Örneğin, IGF1R kendi promotörünü uyarırken, IR onu inhibe eder. İlginç bir şekilde, bu iki reseptörün transkripsiyonel aktivitesi kanser hücrelerinde özel bir rol oynar ve nükleer ekspresyon seviyeleri prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Morrione & Belfiore, 2022).

IR sinyallemedeki izoform ve paralog değişiminin özellikle insülin direnci bağlamında kanser anjiyogenezinde önemli bir rol oynayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, hipoksiye duyarlı faktör (HIF)-1'in bu süreçte merkezi bir rol oynadığı belirlenmiştir. Özellikle, HIF-1, her ikisi de güçlü anjiyojenik faktörler olan IGF2 ve VEGF'nin ekspresyonunu indükler. Buna karşılık, IGF2, IR-A'ya bağlanarak HIF-1'i uyarır ve böylece IGF2 ve HIF-1 arasında bir ileri besleme döngüsü ortaya çıkarır. Özellikle, IR-A sadece kanser hücrelerinde değil, aynı zamanda tümör damar endotelyumunda da yüksek oranda ifade edilmekte ve hem tümör büyümesini hem de anjiyogenezi etkilemektedir. Bu model, obezitenin kanserdeki rolünü açıklamaya yardımcı olabilir. Obezite, yağ dokusunda ve diğer dokularda kronik hipoksik bir duruma neden olur ve hipoksi kaynaklı sitokinlerin, kemokinlerin ve anjiyojenik faktörlerin artmış ifadesiyle ilişkilidir. Kanser hücrelerindeki IGF2/IR-A döngüsünün, anjiyojenik, invaziv ve metastatik eylemleri tetikleyen EphB4 proteininin stabilizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Hipoksi ayrıca, mitojenik, hayatta kalma ve anjiyojenik mekanizmaların yanı sıra kanser başlangıcını ve

ilerlemesini düzenleyen metabolik süreçlerin iletiminde rol oynayan çeşitli proteinlerin alternatif splicinge bağlı izoformlarının ve paraloglarının tercihli ifadesini de destekleyebilir. Özellikle menopoz sonrası kadınlarda, visceral obezite ve insülin direncinin meme kanseri için önemli bir risk faktörüyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Yüksek insülin seviyeleri ve visceral obezite ile ilişkili proinflatuar durumun meme kanseri için iki önemli risk faktörü olduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Obezite ayrıca neoadjuvan kemoterapinin etkisinin azalması ve genel olarak daha kötü prognozla, meme kanseri nüksü, metastaz ve mortalitenin artmasıyla ilişkilidir. Bu bağlamda, antidiyabetik ilaç metformin, meme kanseri önlenmesi ve tedavisi bağlamında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Metformin, insülin direncini azaltmadaki rolü ve in vitro çalışmalarda antitümör etkisiyle iyi bilinmektedir. Metformin, invaziv meme kanseri olan insülin dirençli hastalarda meme kanseri riskini düşürmede ve tümör proliferasyonunu azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, insülin dirençli hastalar insülin dirençli olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük PFS gösterse de, standart birinci basamak kemoterapiye metformin eklenmesi daha uzun bir PFS ile sonuçlanmamıştır (Biello et al., 2021; Scalia, Giordano, Martini, & Williams, 2020; Scalia, Pandini, Carnevale, Giordano, & Williams, 2019).

İnsülin direncini düşürmek için metformin kullanımına ek olarak, tümör mikroortamında bulunan ve insülin dirençli hastalarda biyoyararlanımı artan IGF1 ve IGF2'nin etkisini azaltmak için başka yaklaşımlar da araştırılmıştır. Bu amaçla, IGF-1R füzyon proteini kullanılarak bir IGF-tuzak oluşturulmuş ve insan üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücreleri enjekte edilen bir fare modelinde etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, çift IGF-1R/FGFR1 blokajının IGF inhibitörlerine dirençli TNBC'ler için işe yarayabileceği hipotezini desteklemektedir (Tsui, Qi, Perrino, Leibovitch, & Brodt, 2021).

3.1.3. Kronik İnflamasyon ve Makrofaj İnfiltrasyonu

Obezite yağ dokusu disfonksiyonu ile karakterize edilir; genellikle makrofaj infiltrasyonu, birçok proinflatuar faktörün salınımına yol açan değişiklikler, insülin direnci ve bozulmuş lipid metabolizması ile ilişkilidir. Obezitede yağ dokusunun genişlemesi, pro- ve anti-inflatuar makrofajlar arasındaki dengeyi değiştirir ve bu da inflamasyonun birincil nedenidir. Makrofajlar tarafından yönlendirilen kronik düşük dereceli inflamasyon da kanserin önemli bir özelliğidir. Yağ hücreleri, makrofaj davranışını ve tümör ilerlemesini etkileyen adiponektin, leptin, IL6 ve TNF α dahil olmak üzere çeşitli adipokinler salgılar. Ayrıca, hiperlipidemi, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi gibi obezitenin diğer metabolik etkileri de kanserde makrofaj fonksiyonunu düzenleyebilir. Yağ dokusundaki lokal değişiklikler, değişmiş sekretom yoluyla çeşitli organlara iletilir ve böylece alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve kanser gibi kronik hastalıkların gelişimiyle tipik olarak ilişkili zararlı organlar arası etkileşim biçimlerine katkıda bulunur (Sanhueza, Simón,

Cifuentes, & Quest, 2023; Singh, Mayengbam, Yaduvanshi, Wani, & Bhat, 2022).

Aşırı enerji alımına bağlı yağ dokusu genişlemesi, doku fonksiyonunda ve bileşiminde çok sayıda değişikliğe eşlik eder. Özellikle, işlevsiz yağ, esas olarak proinflamatuvar CD11c eksprese eden M1 polarize makrofajların infiltrasyonu ile tetiklenen inflamasyonla karakterize edilir. Doku infiltre olduktan sonra, M1 makrofajlar ve adipositler, sitokinler, kemokinler ve mikroRNA içeren eksozomlar da dahil olmak üzere karmaşık bir karşılıklı iletişim ağı kurarak fonksiyonel düzensizliğe neden olur. Ek olarak, yağ dokusu inflamasyonunun önemli bir özelliği, ölü veya ölmekte olan adipositleri çevreleyen proinflamatuvar makrofajlar tarafından oluşturulan, taç benzeri yapılar (CLS) olarak adlandırılan histolojik belirteçlerin varlığıdır (Cai, Huang, & He, 2022; Cox, Chernis, Masschelin, & Hartig, 2019; Lê et al., 2011).

Obeziteyle ilişkili inflamasyon ilk olarak aşırı besin maddeleri tarafından tetiklenir ve esas olarak beyaz yağ dokusu gibi özelleşmiş metabolik dokularda lokalize olur. Bu doku, önemli bir enerji kaynağıdır ve esas olarak adipositlerden oluşur. Adipositler, adipokinler olarak adlandırılan çok çeşitli sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri salgılayan ve sitoplazmik lipid damlacıklarında trigliseritler olarak enerji depolamada uzmanlaşmış endokrin hücrelerdir. Aşırı besin maddeleri, c-Jun N-terminal kinaz (JNK), nükleer faktör κ B (NF κ B) ve protein kinaz R dahil olmak üzere metabolik sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar. Bu yolların aktivasyonu, düşük düzeyde inflamatuvar sitokinlerin indüklenmesine ve düşük dereceli bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Aşırı besin alımı ve obezite, beyaz yağ dokusu adipositlerinin hiperplazisine ve hipertrofisine, ayrıca kapsamlı doku yeniden yapılanmasına ve serbest yağ asitlerinde artışa yol açarak adipokin üretiminde değişikliklere ve düşük dereceli bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Obezite ayrıca, katlanmamış protein yanıtının aktivasyonuna yol açan endoplazmik retikulum stresini artırır; bu da NF κ B, JNK aktivasyonuna ve oksidatif stresin artmasına ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin yukarı düzenlenmesine neden olur. Bu yolların tümü, obeziteyle ilişkili inflamasyonun başlatılmasına katkıda bulunur. Obeziteyle ilişkili inflamasyon öncelikle beyaz yağ dokusunda lokalize olsa da, karaciğer, pankreas ve beyin de dahil olmak üzere diğer dokularda da obezite altında inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (Kolb et al., 2016).

Obeziteyle ilişkili düşük dereceli kronik inflamasyon, beyaz yağ dokusunda bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve fonksiyonel polarizasyonunda belirgin değişikliklere yol açar. Bu süreçte makrofajlar, obezite koşullarında beyaz yağ dokusuna en yoğun şekilde alınan doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olup, inflamatuvar sitokinlerin başlıca kaynaklarından birini oluşturur. Makrofajların obez beyaz yağ dokusuna toplanması birden fazla mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. İlk olarak, adipositler ve mevcut yağ dokusu makrofajları tarafından

CCL2, CCL3 ve RANTES/CCL5 gibi kemokinlerin artmış salınımı, dolaşımdaki monositlerin yağ dokusuna göçünü teşvik eder. İkinci olarak, obeziteye bağlı adiposit hipertrofisi hücre stresini ve adiposit ölümünü artırır; bu durum, ölü veya hasarlı adipositlerin temizlenmesi amacıyla makrofajların dokuda birikmesine neden olur. Son olarak, adiposit hipertrofisi ve hücre ölümüyle birlikte artan serbest yağ asitleri, TLR4 agonistleri ve muhtemelen NOD-benzeri reseptör ligandları olarak işlev görerek inflamatuvar sinyal yollarını aktive eder ve makrofajların beyaz yağ dokusunda toplanmasını daha da güçlendirir. Bu mekanizmaların eşzamanlı olarak işlemesi, obez beyaz yağ dokusunda yağ dokusu makrofajlarının belirgin şekilde artmasına ve inflamatuvar mikroçevrenin kalıcı hale gelmesine yol açar (Kolb et al., 2016; Lumeng, Bodzin, & Saltiel, 2007; Xu et al., 2003).

Obez bireylerin beyaz yağ dokusundaki yağ dokusu makrofajlarının artmasının yanı sıra, beyaz yağ dokusu, zayıf beyaz yağ dokusundaki anti-inflamatuvar M2 benzeri fenotipten, obez beyaz yağ dokusunda daha pro-inflamatuvar M1 benzeri fenotipe doğru makrofajların polarizasyonunu da değiştirebilir. Bu kısmen obeziteyle ilişkili adipokinlerin dengesizliğinden, yani leptin ve adiponektin oranındaki değişimden kaynaklanmaktadır. Obez beyaz yağ dokusu, pro-inflamatuvar, proanjiyojenik ve pro-proliferatif olan leptin üretiminde artış ve anti-inflamatuvar, anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif olan adiponektin üretiminde azalma eğilimindedir. Artan leptin seviyesi, monositlerin makrofajlara farklılaşmasına ve yağ dokusu makrofajlarının repolarizasyonuna yol açar. Son çalışmalar, obez beyaz yağ dokusundaki yağ dokusu makrofajlarının klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları olmayabileceğini öne sürmüştür. Obez beyaz yağ dokusundaki pro-inflamatuvar yağ dokusu makrofajları, diğer bağışıklık hücrelerini toplar ve adipositlerle birlikte 50'den fazla farklı sitokin, hormon ve kemokin salgılar; bunların tümü obeziteyle ilişkili kronik inflamasyona katkıda bulunur (Kolb et al., 2016; Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011).

3.2. Lokal Tümör Mikroçevresi (TME) Etkileşimi

Obezite, metabolik düzensizlikler, kronik inflamasyon ve bağışıklık yanıtındaki değişiklikler yoluyla tümör oluşumu ve progresyonunu etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Obeziteye bağlı yağ dokusu, metabolik yeniden programlanma sürecine girerek tümör mikroçevresini (TME) doğrudan etkiler ve bu durum kanser hücrelerinin metabolik adaptasyonunu destekler (Liu et al., 2024).

Aynı zamanda obezite, bağışıklık hücre kompozisyonunu değiştirerek TME'yi yeniden şekillendirir; obez bireylerde M2 tipi tümörle ilişkili makrofajlar ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin artışı, TGF- β gibi immünsüpresif faktörlerin salınımını artırırken, sitotoksik CD8⁺ T hücreleri ve NK hücrelerinin azalması bağışıklık gözetimini zayıflatır ve tümör büyümesi ile metastazı

kolaylaştırır. Buna ek olarak, obezite bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve epitel bariyer fonksiyonunu bozarak disbiyoz gelişimine yol açar; özellikle yüksek yağlı ve düşük lifli diyetlerin mikrobiyota çeşitliliğini azaltması, kanser gelişimiyle ilişkili ek bir risk oluşturur. Bu bulgular, obezitenin metabolik düzensizlik, kronik inflamasyon, hiperinsülinemi, insülin direnci, immün mikroçevredeki değişiklikler ve disbiyoz yoluyla kanserin başlangıcını, ilerlemesini ve prognozunu çok boyutlu olarak etkilediğini göstermektedir (Liu et al., 2024; Quail & Joyce, 2013; Ringel et al., 2020).

Tümör mikroçevresi, pek çok açıdan iyileşmekte olan bir yara dokusuna benzer özellikler sergiler. Doku hasarı sonrası trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma kaskadının uyarılması ve inflamatuvar yanıtın başlatılması, bağışıklık hücrelerinin bölgeye göçünü, proinflamatuvar medyatörlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını tetikler (Iyengar et al., 2016). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü- β , MCP-1, IL-1 β ve TNF- α gibi faktörler monositlerin yaralanma bölgesine yönelmesini sağlar; bu hücreler daha sonra olgun makrofajlara farklılaşarak sitokin ve büyüme faktörü üretiminde merkezi bir rol üstlenir. Makrofaj kaynaklı bu medyatörler, anjiyogenezi uyararak ve ekstrasellüler matriksi (ECM) yeniden şekillendirerek yerel mikroçevre üzerinde derin etkiler oluşturur. Obeziteye eşlik eden yağ dokusu inflamasyonu gibi kronik doku hasarı durumlarında, bu yara iyileşmesi mekanizmaları sürekli olarak aktive olur ve proneoplastik bir mikroçevre ortaya çıkar. Yerleştikten sonra malign hücreler, normalde doku onarımına hizmet eden bu inflamatuvar süreçleri kendi lehlerine kullanarak tümör büyümesini ve invazyonu destekler. Bu nedenle, obeziteye eşlik eden kronik inflamasyon ve sürekli aktif yara iyileşmesi yanıtları, tümör mikroçevresinin yeniden programlanmasına katkıda bulunarak kanser gelişimi için elverişli bir zemin hazırlamaktadır (Balkwill & Mantovani, 2001; Iyengar et al., 2016; Mantovani, Allavena, Sica, & Balkwill, 2008).

Obezite, hem sistemik hem de lokal düzeyde kronik inflamasyonun önemli bir nedenidir ve özellikle beyaz yağ dokusunda makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir (Iyengar et al., 2016). Son yıllarda, obeziteye bağlı yağ dokusu inflamasyonunun ECM’de meydana gelen mekanik ve yapısal değişikliklerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obez fare modellerinde ve obez kadınların meme dokusunda, miyofibroblast zenginleşmesi ile ECM yoğunluğu ve sertliğinde artış gözlenmiştir; bu profibrotik özelliklerin, değişen mekanotransdüksiyon sinyalleri yoluyla meme tümör oluşumunu desteklediği ortaya konmuştur. Bu gözlemler, obezitede inflamasyon ve ECM yeniden şekillenmesinin birlikte ilerleyerek yerel olarak tümör büyümesini destekleyen sinyal ağları oluşturduğunu düşündürmektedir (Iyengar et al., 2016; Pickup, Mouw, & Weaver, 2014; Seo et al., 2015).

Uzun süre terminal farklılaşmış hücreler olarak kabul edilen adipositlerin, aslında belirgin bir hücresel plastisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Meme

kanseri hücreleriyle ortak kültüre edilen adipositlerin fibroblast benzeri bir morfoloji kazandığı; fibronectin ve kollajen I salgısının arttığı ve FSP1 gibi fibroblast belirteçlerinin eksprese edildiği bildirilmiştir. Soy izleme ve tek hücre analizlerinden elde edilen veriler, adiposit geri dönüşümünün meme bezi gelişimi, yara iyileşmesi ve kanser süreçleri sırasında gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Özellikle obezite koşullarında adipositlerin ECM ile ilişkili genleri ve ECM yeniden şekillendirme enzimlerini daha yüksek düzeyde eksprese etmesi, adiposit plastisitesinin obeziteyle ilişkili fibrozda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Iyengar et al., 2016).

ECM, tümör mikroçevresinin temel bileşenlerinden biri olup kanser gelişimi ve ilerlemesinin önemli bir düzenleyicisidir. Obeziteyle ilişkili tümör gelişimi, büyük ölçüde yağ dokusunda ECM'nin yeniden şekillenmesiyle ilişkilidir; bu süreç ECM birikiminin artması ve kolajen liflerinin çapraz bağlanması ile karakterizedir. Özellikle kolajen VI, obez meme yağ dokusunda kanser hücresi göçü ve invazyonunun önemli bir itici gücü olarak tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalar, obeziteye bağlı ECM'deki mekanik değişikliklerin meme epitel hücrelerinin malign potansiyelini artırdığını ve biyokimyasal ile biyofiziksel sinyaller yoluyla tümör hücre invazyonunu desteklediğini göstermektedir (Iyengar et al., 2016; Park & Scherer, 2012; Seo et al., 2015).

Yağ dokusunda kolajenler, fibronectin ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi çok sayıda ECM bileşeni ve ECM ile ilişkili enzim bulunmaktadır. Obezite sırasında kolajen I ve kolajen VI birikimi belirgin şekilde artarken, MMP ekspresyonundaki dengesizlik ECM homeostazını bozarak ECM birikimi ve fibrozisi artırır. Özellikle MMP14, hipoksiye bağlı HIF-1 α aktivasyonu ile indüklenir ve kolajen VI'yı parçalayarak endotrofin (ETP) oluşumuna katkı sağlar. Obezitenin erken evrelerinde MMP14 aracılı kolajen yıkımı sağlıklı doku genişlemesini desteklerken, ileri evrelerde aşırı kolajen birikimi fibrozis, insülin direnci ve metabolik bozukluklara yol açar. Kolajen VI'nın parçalanma ürünü olan ETP'nin AKT ve WNT sinyal yolları üzerinden tümör mikroçevresini tümör progresyonunu destekleyen bir yapıya dönüştürdüğü; deneysel modellerde ve insan meme ile kolon kanserlerinde ETP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Iyengar et al., 2016; Khan et al., 2009; Park & Scherer, 2012).

Fibronectin de obezite koşullarında beyaz yağ dokusunda artan önemli bir ECM bileşeni olup, kolajenlerle etkileşerek matriks sertliğini artırır ve tümör hücre invazyonunu destekleyen biyokimyasal sinyalleri güçlendirir. Elastin ve fibrillin-1 gibi diğer yapısal ECM proteinleri adipoz dokuda bulunmakla birlikte, obezitede elastinin MMP aracılı yıkıma uğradığı ve fibrillin-1 mutasyonlarının ciddi adipoz doku disfonksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu moleküllerin obeziteyle ilişkili kanser progresyonundaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Iyengar et al., 2016).

Sonuç

Obezite, günümüzde yalnızca metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla sınırlı olmayan, kanser gelişimi ve prognozu üzerinde de belirleyici etkileri olan küresel bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Artan epidemiyolojik veriler, obezitenin birçok solid ve hematolojik malignite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu açıkça ortaya koyarken, bu ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmaların anlaşılması son yıllarda önemli ölçüde derinleşmiştir. Bu bağlamda adipoz dokunun, pasif bir enerji deposu olmaktan ziyade aktif bir endokrin, metabolik ve immün organ olarak işlev gördüğü artık net biçimde kabul edilmektedir.

Obezite koşullarında adipoz dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü bozulmakta; adiposit hipertrofisi, stromal yeniden yapılanma, hipoksi ve bağışıklık hücre infiltrasyonu ile karakterize disfonksiyonel bir mikroçevre ortaya çıkmaktadır. Leptin-adiponektin dengesindeki kayma, insülin/IGF ekseninin kronik aktivasyonu ve düşük dereceli fakat süreklilik gösteren inflamasyon, bu mikroçevrenin temel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Bu değişiklikler yalnızca sistemik metabolik düzensizliklere yol açmakla kalmamakta, aynı zamanda tümör hücrelerinin proliferasyonunu, hayatta kalmasını, invazyonunu ve metastatik potansiyelini destekleyen sinyal ağlarını da güçlendirmektedir.

Beyaz, kahverengi ve bej adipoz dokular arasındaki fonksiyonel farklılıkların daha iyi anlaşılması, obezite-kanser ilişkisinin biyolojik çeşitliliğini açıklamak açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Özellikle beyaz yağ dokusunda obeziteye eşlik eden makrofaj infiltrasyonu ve M1 benzeri proinflamatuvar fenotipe yönelim, tümör mikroçevresinde bağışıklık baskılanmasını ve anjiyogenezi destekleyen bir ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Buna karşılık, kahverengi ve bej yağ dokularının enerji harcamasını artırıcı ve metabolik sağlığı iyileştirici özellikleri, obeziteye bağlı kanser riskinin azaltılmasında potansiyel bir dengeleyici unsur olarak dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, obezite ile kanser arasındaki ilişki; metabolik, hormonal, inflamatuvar ve immün mekanizmaların iç içe geçtiği, çok boyutlu ve dinamik bir süreçtir. Bu karmaşık etkileşim ağının daha ayrıntılı olarak aydınlatılması, yalnızca obeziteye bağlı kanser riskinin daha iyi anlaşılmasını değil, aynı zamanda önleyici stratejilerin ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini de mümkün kılacaktır. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinin, kanser kontrol stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınması gerektiği giderek daha güçlü bir bilimsel zemine oturmaktadır.

Kaynaklar

- Altınova, A. E. (2022). Beige adipocyte as the flame of white adipose tissue: regulation of browning and impact of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 107(5), e1778-e1788.
- Ayed, K., Nabi, L., Akrouf, R., Mrizak, H., Gorraab, A., Bacha, D., . . . Gati, A. J. M. b. r. (2023). Obesity and cancer: focus on leptin. 50(7), 6177-6189.
- Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *The lancet*, 357(9255), 539-545.
- Bargut, T. C. L., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. J. T. (2016). Brown adipose tissue: updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell*, 48(5), 452-460.
- Bartelt, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(1), 24-36.
- Basen-Engquist, K., & Chang, M. J. C. o. r. (2011). Obesity and cancer risk: recent review and evidence. 13(1), 71-76.
- Biello, F., Platini, F., D'avanzo, F., Cattrini, C., Mennitto, A., Genestroni, S., . . . Gennari, A. J. B. (2021). Insulin/IGF axis in breast cancer: clinical evidence and translational insights. 11(1), 125.
- Bocian-Jastrzębska, A., Malczewska-Herman, A., & Kos-Kudła, B. J. C. (2023). Role of leptin and adiponectin in carcinogenesis. 15(17), 4250.
- Boon, M. R., & van Marken Lichtenbelt, W. D. J. M. C. (2015). Brown adipose tissue: a human perspective. 301-319.
- Cai, Z., Huang, Y., & He, B. J. C. (2022). New insights into adipose tissue macrophages in obesity and insulin resistance. 11(9), 1424.
- Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 4(8), 579-591.
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*.
- Cheng, L., Wang, J., Dai, H., Duan, Y., An, Y., Shi, L., . . . Ma, Q. J. A. (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. 10(1), 48-65.
- Cinti, S. (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *J Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 319-328.
- Cox, A. R., Chernis, N., Masschelin, P. M., & Hartig, S. M. J. E. (2019). Immune cells gate white adipose tissue expansion. 160(7), 1645-1658.
- Cypess, A. M., & Kahn, C. R. (2010). Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes Obesity*, 17(2), 143-149.

- Enerbäck, S. (2010). Human brown adipose tissue. *Cell metabolism*, 11(4), 248-252.
- Frayn, K., Karpe, F., Fielding, B., Macdonald, I., & Coppack, S. (2003). Integrative physiology of human adipose tissue. *J International Journal of Obesity*, 27(8), 875-888.
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
- Gao, L., Peng, W., Xue, H., Wu, Y., Zhou, H., Jia, P., . . . Health. (2023). Spatial-temporal trends in global childhood overweight and obesity from 1975 to 2030: a weight mean center and projection analysis of 191 countries. *19*(1), 53.
- Green, A. L., Bagci, U., Hussein, S., Kelly, P. V., Muzaffar, R., Neuschwander-Tetri, B. A., & Osman, M. M. (2017). Brown adipose tissue detected by PET/CT imaging is associated with less central obesity. *J Nuclear medicine communications*, 38(7), 629-635.
- Harb, E., Kheder, O., Poopalasingam, G., Rashid, R., Srinivasan, A., & Izzi-Engbeaya, C. (2023). Brown adipose tissue and regulation of human body weight. *Diabetes/metabolism research reviews*, 39(1), e3594.
- Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *Journal of clinical oncology*, 34(35), 4270-4276.
- Jiménez-Cortegana, C., López-Saavedra, A., Sánchez-Jiménez, F., Pérez-Pérez, A., Castiñeiras, J., Virizuela-Echaburu, J. A., . . . Sanchez-Margalet, V. J. B. (2021). Leptin, both bad and good actor in cancer. *11*(6), 913.
- Joe, A. W., Yi, L., Even, Y., Vogl, A. W., & Rossi, F. M. (2009). Depot-specific differences in adipogenic progenitor abundance and proliferative response to high-fat diet. *J Stem cells*, 27(10), 2563-2570.
- Kajimura, S., Spiegelman, B. M., & Seale, P. (2015). Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell metabolism*, 22(4), 546-559.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J The Journal of Clinical EndocrinologyMetabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Khan, T., Muise, E. S., Iyengar, P., Wang, Z. V., Chandalia, M., Abate, N., . . . Scherer, P. E. (2009). Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *J Molecular cellular biology*, 29(6), 1575-1591.
- Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current opinion in pharmacology*, 29, 77-89.
- Lafontan, M. (2014). Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes metabolism*, 40(1), 16-28.

- Lê, K.-A., Mahurkar, S., Alderete, T. L., Hasson, R. E., Adam, T. C., Kim, J. S., . . . Allayee, H. J. D. (2011). Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF- κ B stress pathway. *60*(11), 2802-2809.
- Liu, S., Zhang, X., Wang, W., Li, X., Sun, X., Zhao, Y., . . . Ren, H. (2024). Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer. *Molecular Cancer*, *23*(1), 261.
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation*, *117*(1), 175-184.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, *454*(7203), 436-444.
- Mariman, E. C., & Wang, P. J. C. (2010). Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *J Cellular molecular life sciences*, *67*(8), 1277-1292.
- Moreno-Mendez, E., Quintero-Fabian, S., Fernandez-Mejia, C., & Lazo-de-la-Vega, M.-L. J. N. r. r. (2020). Early-life programming of adipose tissue. *33*(2), 244-259.
- Morrione, A., & Belfiore, A. J. B. (2022). Obesity, diabetes, and cancer: the role of the insulin/IGF axis; mechanisms and clinical implications. In (Vol. 12, pp. 612): MDPI.
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*.
- Nedergaard, J., & Cannon, B. (2014). The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell metabolism*, *20*(3), 396-407.
- Olea-Flores, M., Juárez-Cruz, J. C., Zuñiga-Eulogio, M. D., Acosta, E., García-Rodríguez, E., Zacapala-Gomez, A. E., . . . Navarro-Tito, N. J. B. (2020). New actors driving the epithelial–mesenchymal transition in cancer: the role of leptin. *10*(12), 1676.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, *11*(2), 85-97.
- Park, J., & Scherer, P. E. (2012). Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *The Journal of clinical investigation*, *122*(11), 4243-4256.
- Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. J. C. (2023). Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *15*(2), 485.

- Pham, D.-V., & Park, P.-H. J. I. j. o. m. s. (2021). Tumor metabolic reprogramming by adipokines as a critical driver of obesity-associated cancer progression. *22*(3), 1444.
- Phelps, N. H., Singleton, R. K., Zhou, B., Heap, R. A., Mishra, A., Bennett, J. E., . . . Stevens, G. A. J. T. L. (2024). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *403*(10431), 1027-1050.
- Pickup, M. W., Mouw, J. K., & Weaver, V. M. (2014). The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO reports*, *15*(12), 1243-1253.
- Pu, X., & Chen, D. J. F. i. O. (2021). Targeting adipokines in obesity-related tumors. *11*, 685923.
- Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*, *19*(11), 1423-1437.
- Ribeiro, M. O., Carvalho, S. D., Schultz, J. J., Chiellini, G., Scanlan, T. S., Bianco, A. C., & Brent, G. A. (2001). Thyroid hormone–sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform–specific. *The Journal of clinical investigation*, *108*(1), 97-105.
- Ringel, A. E., Drijvers, J. M., Baker, G. J., Catozzi, A., García-Cañaveras, J. C., Gassaway, B. M., . . . Joshi, S. J. C. (2020). Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity. *183*(7), 1848-1866. e1826.
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *J Cell*, *156*(1), 20-44.
- Sanhueza, S., Simón, L., Cifuentes, M., & Quest, A. F. J. A. (2023). The adipocyte–macrophage relationship in cancer: A potential target for antioxidant therapy. *12*(1), 126.
- Scalia, P., Giordano, A., Martini, C., & Williams, S. J. J. B. (2020). Isoform-and paralog-switching in IR-signaling: When diabetes opens the gates to cancer. *10*(12), 1617.
- Scalia, P., Pandini, G., Carnevale, V., Giordano, A., & Williams, S. J. J. O. (2019). Identification of a novel EphB4 phosphodegron regulated by the autocrine IGFII/IRA axis in malignant mesothelioma. *38*(31), 5987-6001.
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, *55*(6), 1537-1545.
- Seo, B., Bhardwaj, P., Choi, S., Gonzalez, J., Andresen Eguiluz, R., Wang, K., . . . Zhou, X. (2015). Obesity-dependent changes in interstitial ECM mechanics promote breast tumorigenesis. *Sci Transl Med* *7*: 301ra130. In.

- Shan, T., Liang, X., Bi, P., Zhang, P., Liu, W., & Kuang, S. J. J. o. l. r. (2013). Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. *54*(8), 2214-2224.
- Sidossis, L., & Kajimura, S. J. T. J. o. c. i. (2015). Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *125*(2), 478-486.
- Singh, A., Mayengbam, S. S., Yaduvanshi, H., Wani, M. R., & Bhat, M. K. J. C. r. (2022). Obesity programs macrophages to support cancer progression. *82*(23), 4303-4312.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., . . . Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, *409*(6818), 307-312.
- Symonds, M. E. (2013). Brown adipose tissue growth and development. *Scientifica*, *2013*(1), 305763.
- Symonds, M. E., Pope, M., & Budge, H. (2015). The ontogeny of brown adipose tissue. *Annual review of nutrition*, *35*(1), 295-320.
- Trayhurn, P., & Beattie, J. H. J. P. o. t. N. S. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *60*(3), 329-339.
- Tsui, J., Qi, S., Perrino, S., Leibovitch, M., & Brodt, P. J. B. (2021). Identification of a resistance mechanism to IGF-IR targeting in human triple negative MDA-MB-231 breast cancer cells. *11*(4), 527.
- Vucenik, I., & Stains, J. P. (2012). Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1271*(1), 37-43.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J The Journal of clinical investigation*, *112*(12), 1796-1808.
- Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *J Acta physiologica*, *205*(2), 194-208.
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., . . . Schaart, G. J. C. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, *150*(2), 366-376.
- Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., . . . Tartaglia, L. A. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, *112*(12), 1821-1830.

- Zhang, X., Xiao, J., Jiang, M., Phillips, C. J., & Shi, B. (2025). Thermogenesis and Energy Metabolism in Brown Adipose Tissue in Animals Experiencing Cold Stress. *J International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 3233.
- Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., De Ugarte, D. A., Huang, J. I., Mizuno, H., . . . Hedrick, M. H. (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *J Molecular biology of the cell*, 13(12), 4279-4295.

BÖLÜM 26

Doğadan Sentetiğe Oyuncağın Evrimi: Ağır Metaller, Endokrin Bozucular ve Çocuk Gelişimi

Selim Tosun¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, ORCID: 0000-0003-4096-3998

1. Giriş

Çocukluk dönemi, bireyin biyolojik, bilişsel ve psiko-sosyal inşasının en yoğun gerçekleştiği "sihirli yıllar" olarak tanımlanmaktadır (Bekmezci ve Özkan, 2015). Bu evrede oyun, sadece bir eğlence veya serbest zaman faaliyeti değil; çocuğun dünyayı keşfetme dili, öğrenme yöntemi ve sosyalleşme aracıdır (Vatandaş, 2020). Oyuncanın ise bu süreçteki rolü, oyunun nesnel boyutunu oluşturmak ve çocuğun hayal dünyası ile gerçek dünya arasında bir köprü kurmaktır (Bekmezci ve Özkan, 2015). Çocuk gelişimi ve sağlığı perspektifinden bakıldığında oyuncak, gelişimin her evresinde kritik bir uyarıcı niteliği taşır ve fizikselden bilişsele kadar tüm gelişim alanlarını şekillendirir.

Bu doğrultuda oyuncanın gelişimsel yolculuktaki yeri, beş temel alanda analiz edilebilir:

Fiziksel ve Motor Gelişim: Özellikle 0-6 yaş arası dönemde, hareket gerektiren oyuncaklar çocuğun kas ve kemik yapısının güçlenmesine yardımcı olur (Bekmezci ve Özkan, 2015). Toplar, yürüteçler ve bisikletler gibi araçlar büyük kas gelişimini ve denge duygusunu desteklerken; bloklar, yap-bozlar ve boncuk dizme gibi materyaller el-göz koordinasyonunu ve ince motor becerileri geliştirir (Bekmezci ve Özkan, 2015; Polat ve Kara, 2023; Çeri, 2021).

Bilişsel Gelişim: Piaget'nin "alıştırmalı" ve "simgesel" oyun evrelerinde belirttiği gibi, oyuncaklar çocuğun zekâsını kullanma, mantık yürütme ve problem çözme becerilerinin temelini atar (Vatandaş, 2020). Nesneleri tanıma, renkleri ve boyutları eşleştirme, analiz ve sentez yapma gibi zihinsel işlemler oyuncaklar aracılığıyla gerçekleştirilir (Bekmezci ve Özkan, 2015; Polat ve Kara, 2023).

Sosyal ve Duygusal Gelişim: Oyuncaklar, çocuğun toplum kurallarını, paylaşmayı ve yardımlaşmayı öğrendiği provaların başrol oyuncularındır (Çeri, 2021). Bebekler veya figürler üzerinden kurulan evcilik oyunları, çocuğun toplumsal cinsiyet rollerini ve aile içi ilişkileri içselleştirmesini sağlar (Vatandaş, 2020). Ayrıca çocuk, oyuncakları aracılığıyla korkularıyla yüzleşir ve biriken stresini dışı vurarak psikolojik bir rahatlama (katarsis) sağlar (Bekmezci ve Özkan, 2015; Polat ve Kara, 2023).

Dil Gelişimi: Grup halinde oynanan oyunlar veya ses çıkaran etkileşimli oyuncaklar, çocuğun kelime hazinesini zenginleştirir ve cümle kurma becerisini artırır (Bekmezci ve Özkan, 2015; Polat ve Kara, 2023).

Sonuç olarak oyuncak, çocuğun kendi öz-benliğini tanıdığı, yeteneklerini keşfettiği ve yetişkinlik rollerine hazırlandığı hayati bir gelişim enstrümanıdır (Polat ve Kara, 2023; Vatandaş, 2020).

1.1. Oyuncanğın Doğadan Endüstriyele Dönüşümü

Oyuncağın tarihi insanlık tarihi kadar eskidir ve ilk örneklerin tamamıyla doğadan elde edilen malzemelerden oluştuğı görölmektedir (Tanyel, 2016). Arkeolojik bulgular, antik Anadolu medeniyetlerinde oyuncakların taş, kil, kemik, boynuz ve ahşaptan üretildiğini doğrulamaktadır (Soyupak ve Soyupak, 2017; Tanyel, 2016). Mardin'de bulunan ve M.Ö. 5500 yıllarına tarihlenen pişmiş topraktan oyuncak araba, bu kadim mirasın en somut örneklerinden biridir (Tanyel, 2016; Vatandaş, 2020).

Eski Mısır, Yunan ve Roma uygarlıklarında da çocukların papirüs topar, ahşap atlar, kilden eklemli bebekler ve taşan bilyelerle oynadıkları bilinmektedir (Ak, 2006; Begiç, 2017; Tanyel, 2016). Bu dönemde oyuncak, çoğunlukla aileler veya yerel zanaatkârlar tarafından el emeğiyle üretilen, her biri biricik ve doğal olan "yaratı nesnesi" niteliğindeydi (Ak, 2006; Akbulut, 2009).

18. yüzyılda başlayan Sanayi Devrimi, oyuncanğın gelişiminde en önemli kırılma noktasını oluşturmuştur (Dalğar ve Kaya, 2017). Makineleşme ile birlikte zanaat geleneği yerini seri üretime bırakmış ve oyuncak, hızla "ticari bir tüketim nesnesi" haline dönüşmüştür (Ak, 2006; Vatandaş, 2020). İlk aşamada metal ve teneke malzemeler ön plana çıksa da, İkinci Dünya Savaşı sonrasında kimya endüstrisindeki gelişmeler "sentetik dönem" in kapılarını açmıştır (Akbulut, 2009; Begiç, 2017).

1950'lerden itibaren petrokimya bazlı plastikler (PVC, polietilen, polipropilen vb.), işleme kolaylığı, düşük maliyeti ve sınırsız renk seçenekleri nedeniyle oyuncak sektörünün %80'inden fazlasını domine etmiştir (Evcı, 2022). Ancak bu dönüşüm, çocuk sağlığı açısından ciddi riskleri de beraberinde getirmiştir. Doğal ahşap ve kilin yerini alan plastik oyuncakların içeriğinde esneklik sağlamak amacıyla kullanılan ftalatlar, sertleştirici olarak kullanılan Bisfenol A (BPA) ve parlak renkler elde etmek için eklenen ağır metaller (kurşun, kadmiyum) gelişimsel toksisiteye davetiye çıkarmıştır (Tuncay ve Yüzer Alsaç, 2025; Yıldıztekin ve ark., 2017).

Günümüzde ebeveynlerin ve eğitimcilerin yeniden ahşap ve doğal malzemelere yönelmesi, sentetikleşmenin yarattığı bu sağlık ve çevre kaygılarının bir sonucu olarak "doğala dönüş" arayışını temsil etmektedir (Dalğar ve Kaya, 2017; Soyupak ve Soyupak, 2017). Sağlıklı nesiller yetiştirmek için, oyuncanğın niceliğinden ziyade niteliğine odaklanılması, doğal materyallere geri dönüşmesi ve çocuğun yaratıcılığını kısıtlamayan açık uçlu oyunların teşvik edilmesi akademik bir zorunluluktur (Çeri, 2021; Özyürek ve Erzurumluoğlu, 2016).

2. Oyuncaklarda Bulunan Ağır Metaller ve Endokrin Bozucular

Bu bölümde, ağır metaller ve endokrin bozucuların oyuncaklardaki varlığı, çocukların gelişimsel özellikleri bağlamında maruziyet yolları ve bunların yarattığı gelişimsel etki incelenmektedir.

2.1. Kurşun (Pb)

Çocuk gelişimi perspektifinden bakıldığında, çevresel toksinler arasında en kritik tehditlerden birini ağır metaller oluşturmaktadır. Bu metaller arasında kurşun (Pb), biyolojik sistemlerde hiçbir yararlı fonksiyonu bulunmayan, buna karşın sinir sistemi başta olmak üzere tüm organ sistemleri üzerinde yıkıcı etkileri olan bir elementtir (Bozalan ve ark., 2019; Çamurdan, 2007). Kurşun, doğada yaygın bulunması ve endüstriyel olarak kolay işlenebilir olması nedeniyle tarih boyunca pek çok üründe, özellikle de çocukların en yakın temas kurduğu nesneler olan oyuncaklarda sıklıkla kullanılmıştır (Bozalan ve ark., 2019). Gelişmekte olan bir organizma olarak çocuk, yetişkinlere kıyasla toksik maddelere karşı çok daha savunmasızdır; zira çocukların metabolik hızları, gelişimsel davranışları ve fizyolojik yapıları kurşun maruziyetini ve buna bağlı hasarları şiddetlendirmektedir (Örün ve Yalçın, 2011; Çamurdan, 2007).

Kurşun, düşük erime noktası ve alaşım oluşturma kabiliyeti sayesinde endüstride, özellikle plastik ve boya sanayiinde vazgeçilmez bir hammadde olarak görülmüştür (Bozalan ve ark., 2019). Oyuncak üretiminde kurşunun tercih edilmesinin temelinde iki ana işlev yatmaktadır: pigmentasyon ve stabilizasyon.

Plastik oyuncakların büyük bir kısmı polivinil klorür (PVC) gibi polimerlerden üretilmektedir (Ak, 2006). PVC, doğası gereği sert ve kırılğan bir yapıya sahiptir; bu malzemenin işlenebilirliğini artırmak, ısıya ve ışığa karşı dayanıklılığını (stabilite) sağlamak amacıyla kurşun bazlı stabilizatörler formülasyona eklenir (Ak, 2006; Erkekoğlu ve ark., 2016). Bu kimyasal stabilizatörler, plastik malzemenin zamanla bozulmasını önleyerek oyuncağın ömrünü uzatır (Dalğar ve Kaya, 2017).

Ayrıca kurşun, oyuncaklara canlı ve çekici renkler kazandırmak amacıyla boya pigmenti olarak kullanılır (Köle ve Vural, 2016). Özellikle sarı, turuncu ve kırmızı tonları elde etmek için kurşun kromat veya kurşun oksit gibi bileşikler tercih edilmektedir (Çamurdan, 2007). Kurşun içeren boyalar, sadece estetik kaygılarla değil, aynı zamanda boyanın dayanıklılığını artırması ve korozyonu önlemesi nedeniyle de tercih edilmiştir (Bozalan ve ark., 2019). Ancak bu kimyasal yapı, plastik matrisi içinde sabitlenmiş olsa bile, aşınma veya tükürükle temas yoluyla zamanla serbest kalarak çocuk için doğrudan bir risk kaynağına dönüşmektedir (Çamurdan, 2007).

2.1.1. Maruziyet Mekanizması

Çocukların kurşuna maruz kalma yolları; oral (sindirim), inhalasyon (solunum), dermal (cilt) ve plasental (anne karnında) olmak üzere çeşitlenmektedir (Çamurdan, 2007). Çocukluk dönemine özgü gelişimsel özellikler, bu maruziyetin yetişkinlerden çok daha yoğun gerçekleşmesine neden olur.

1-3 yaş arası çocuklarda çevreyi tanıma aracı olarak gelişen el-ağız alışkanlığı, maruziyetin en temel yoludur (Köle ve Vural, 2016; Çamurdan, 2007). Emekleyen ve yerle temas halinde olan çocuklar, kurşunla kontamine olmuş ev tozlarını, dökülen boya kırıntılarını veya kurşun içeren yumuşak plastik oyuncakları ağızlarına götürerek toksini doğrudan bünyelerine alırlar ve oyuncakların emilmesi veya çiğnenmesi ile birlikte tükürükteki asidik ortamın etkisi plastik içindeki kurşunun çözünerek sindirim sistemine geçmesine yol açar (Çamurdan, 2007).

Çocukların anatomik ve fizyolojik yapısı, toksisiteyi şiddetlendiren bir diğer unsurdur. Gastrointestinal sistemden kurşun emilimi yetişkinlerde yaklaşık %10 düzeyindeyken, bebeklerde ve küçük çocuklarda bu oran %40-50 seviyelerine çıkmaktadır. Ayrıca, çocukların birim vücut ağırlığı başına soludukları hava hacminin yetişkinlerden fazla olması, ortamdaki kurşun içeren tozların solunum yoluyla kana geçişini hızlandırır (Çamurdan, 2007).

Bununla birlikte kurşun, plasenta bariyerini kolaylıkla aşabilen bir maddedir; bu durum çocuğun kurşunla henüz anne karnındayken tanışmasına yol açabilir (Köle ve Vural, 2016; Gürgeen Şimşek ve Önal, 2019). Annenin geçmişte maruz kaldığı ve kemiklerinde depolanan kurşun, gebelik sırasında kalsiyum ihtiyacının artmasıyla mobilize olarak kana karışır ve fetüse geçer (Çamurdan, 2007). Doğum sonrasında ise anne sütü, maruziyetin devam etmesine neden olan bir diğer biyolojik transfer yoludur (Fendoğlu ve ark., 2017).

2.1.2. Gelişimsel Etkisi

Kurşun toksisitesi, çocuklarda genellikle "asemptomatik" bir seyir izler; yani klinik olarak bariz bir belirti vermeden vücutta birikir (Çamurdan, 2007). Ancak bu sessiz süreç, merkezi sinir sistemi ve diğer organlar üzerinde geri dönüşümsüz hasarlara yol açar.

Kurşun, gelişmekte olan beyin için ciddi bir nörotoksindir (Gürgeen Şimşek ve Önal, 2019). Kan kurşun düzeyindeki her 10 µg/dl'lik artışın, çocuğun IQ puanlarında 1 ila 5 puanlık bir düşüşe neden olduğu saptanmış ve entelektüel kapasitede azalma, dikkat süresinin kısalması, öğrenme güçlüğü, konuşma ve dil gelişimi sorunları ile görsel-uzamsal koordinasyon bozukluklarına yol açtığı belirtilmiştir (Çamurdan, 2007). Davranışsal olarak ise kurşun maruziyeti olan çocuklarda hiperaktivite, saldırganlık, dürtüsellik ve antisosyal davranışlarda artış gözlenmektedir (Çamurdan, 2007).

Kurşun, hemoglobin sentezinde görev alan kritik enzimleri inhibe ederek eritrositlerin yapısını bozar ve anemiye (kansızlık) neden olur (Çamurdan, 2007). Ayrıca, kurşun kalsiyum taklitçisi bir metal olduğu için kemiklerde depolanır ve büyüme hormonu ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını baskılayarak çocuklarda boy kısalığına ve fiziksel büyüme geriliğine sebebiyet verir (Çamurdan, 2007; Atabek ve ark., 2007; Örün ve Yalçın, 2011). Böbrek fonksiyonlarının bozulması ve işitme kayıpları da kurşun toksisitesinin ağır sonuçları arasındadır (Çamurdan, 2007).

Bilimsel literatürde yer alan vaka çalışmaları ve pazar araştırmaları, kurşun tehlikesinin boyutlarını çarpıcı verilerle ortaya koymaktadır.

Köle ve Vural (2016) tarafından sunulan bir olguda, 20 aylık bir erkek çocuğun dil ve sosyal becerilerinde ani bir gerileme yaşadığı ve otistik semptomlar gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan tetkikler sonucunda çocuğun idrarında kurşun düzeyinin referans değerini çok üzerinde (51.5 ug/g) olduğu saptanmıştır (Köle ve Vural, 2016). Ailenin kurşun maruziyeti kaynağından uzaklaştırılması ve uygulanan bireysel özel eğitim desteği ile bir yılın sonunda çocuğun otistik belirtilerinin bariz şekilde gerilediği gözlenmiştir (Köle ve Vural, 2016). Bu vaka, atipik gelişimsel geriliklerde çevresel toksinlerin mutlaka sorgulanması gerektiğini göstermektedir.

Bozalan ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, piyasadan toplanan 50 farklı yumuşak plastik oyuncak numunesi incelenmiştir. Analizler sonucunda kurşun seviyelerinin 0,10 mg/kg ile 384,40 mg/kg gibi çok geniş ve yüksek bir aralıkta olduğu tespit edilmiştir. Özellikle siyah renkli oyuncakların diğer renklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kurşun içerdiği saptanmıştır (Bozalan ve ark., 2019). Bu veriler, oyuncaklardaki kurşun varlığının sadece teorik bir risk değil, pazarın gerçeği olduğunu kanıtlamaktadır.

Zhu ve arkadaşları (2010) tarafından yürütülen çalışmada, annenin kan kurşun düzeyindeki her 5 µg/dL'lik artışın, bebeğin doğum ağırlığında ortalama 61 gramlık bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Council On Environmental Health, 2016).

2.2. Cıva (Hg)

Ağır metaller grubu içerisinde yer alan cıva (Hg), Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından bildirilen öncelikli tehlikeli maddeler listesinde ilk 10 sırada yer alan son derece toksik bir metaldir (Akt. Örün ve Yalçın, 2011). Cıva, doğada yaygın bulunması ve endüstriyel süreçlerdeki işlevselliği nedeniyle tarih boyunca pek çok alanda kullanılmış, ancak özellikle hızlı endüstrileşme ve kentleşme ile birlikte çocukların yaşam alanlarına ve oyuncaklarına sızmıştır. Çocuklar, büyüme ve gelişme süreçlerinin hızı, metabolik oranlarının yüksekliği ve gelişimsel davranışları nedeniyle cıvanın

toksik etkilerine karşı yetişkinlerden çok daha savunmasız bir yapı sergilerler (Örün ve Yalçın, 2011).

Cıva; elementer (metalik), inorganik ve organik olmak üzere üç farklı formda doğada ve endüstride varlık gösterir. Elementer cıva, oda sıcaklığında uçucu bir özelliğe sahip olup, özellikle amalgam dış dolgularında bulunmaktadır. İnorganik cıva bileşikleri, cıvanın kükürt, oksijen veya klor gibi elementlerle birleşmesiyle oluşurken; organik cıva (metil cıva) ise tohum korunması, fungusit üretimi ve patlayıcı madde endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Elbüken, 2025).

Oyuncak sektöründe cıvanın varlığı genellikle doğrudan bir bileşen olmasından ziyade, üretim sürecindeki hammadde eldesi veya yardımcı maddelerle ilişkilidir. Polivinil klorür (PVC) esaslı oyuncakların üretiminde temel hammadde olan klor gazının eldesi sırasında cıva, elektrot veya katalizör olarak kullanılmaktadır (Dal ar ve Kaya, 2017; Koyuncu ve Aslan, 2014). Ayrıca cıva, oyuncakların estetik görünümünü iyileştirmek için kullanılan bazı boya pigmentlerinde ve plastik materyalleri stabilize etmek amacıyla kullanılan kimyasal karışımlarda yer alabilmektedir (Dal ar ve Kaya, 2017; G rgen  im ek ve  nal, 2019). Ancak cıva, plastik matris içinde hapsolm   olsa bile, zamanla aşınma veya uygunsuz kullanım yoluyla serbest kalarak  ocuk sağlığı için "görünmeyen bir tehlike" olu urmaya devam eder (Koyuncu ve Aslan, 2014).

2.2.1. Maruziyet Mekanizması

Çocukların cıvaya maruz kalma yolları gelişimsel dönemlerine göre çeşitlilik gösterir; ancak en kritik maruziyet yolları oral (sindirim), inhalasyon (solunum) ve plasental transferdir ( r n ve Yalçın, 2011).

0-6 ya  arası çocuklarda çevreyi tanıma aracı olarak gelişen el-ağız alışkanlığı, en temel maruziyet yoludur (Sripada ve ark., 2022; Tuncay ve Yüzer Alsaç, 2025). Çocukların oyuncakları emme, çiğneme veya yutma eğilimleri, özellikle yumuşak PVC oyuncaklardaki ağır metallerin tükürük yoluyla çözünerek sindirim sistemine geçmesine neden olur (Sripada ve ark., 2022;  eri, 2021). Ayrıca yerle sürekli temas halinde olan emekleme dönemindeki çocuklar, toz ve toprağa   ken cıva partiküllerini elleri vasıtasıyla bünyelerine alırlar (Sripada ve ark., 2022).

Çocukların birim vücut ağırlığı başına yetişkinlerden daha fazla hava solumaları, elementer cıva buharlarının akci erlerden emilim hızını artırır (Elbüken, 2025; G rgen  im ek ve  nal, 2019). Ayrıca  ocukların olgunla mamı  savunma mekanizmaları (akciğer ve bağışıklık sistemi), toksik maddelerin vücuttan eliminasyonunu g  le tirerek biyobirikime yol açar (Sripada ve ark., 2022).

Cıva, özellikle metil cıva formunda plasenta bariyerini kolaylıkla geçebilen bir maddedir ( r n ve Yalçın, 2011). Annenin gebelik süresince cıva ile kontamine olmuş gıdalarla ( zellikle dip balıkları) beslenmesi, fetüsün

gelişmekte olan beynine cıva taşınmasına neden olur (Elbüken, 2025; Gürgen Şimşek ve Önal, 2019). Doğum sonrasında ise cıva anne sütü yoluyla bebeğe geçmeye devam ederek postnatal gelişimi etkileyebilir (Örün ve Yalçın, 2011).

2.2.2. Gelişimsel Etkisi

Cıva toksisitesi, çocuk gelişimini "temelden sarsan" bir etki yaratarak nörolojik, bilişsel ve endokrin sistemlerde kalıcı hasarlar bırakır (Örün ve Yalçın, 2011). Metil cıva, kan-beyin bariyerini aşarak doğrudan merkezi sinir sistemini hedefler. Yüksek dozda maruziyet serebral palsi benzeri ağır bir tabloya yol açarken; düşük dozlarda bile nörogelişimsel gerilikler, öğrenme güçlükleri ve hafıza problemleri gözlenir (Örün ve Yalçın, 2011). Cıva, nöronların yapısında bulunan proteinlerin sentezini bozarak dendrit oluşumunu azaltır ve beyin mimarisinin gelişimini sekteye uğratır (Örün ve Yalçın, 2011; Gürgen Şimşek ve Önal, 2019).

Cıva, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı üzerinde bozucu etki gösteren bir endokrin bozucudur. Tiroid hormonları (TH), prenatal dönemde nörogenez, nöronal göç ve miyelinasyon süreçleri için kritiktir. Cıva maruziyeti, TH sinyal iletimini bozarak çocuğun IQ düzeyinde düşüşe ve duyuşsal kusurlara neden olabilir (Mughal ve ark., 2018).

Kronik maruziyet durumunda cıva; böbrek fonksiyonlarında bozulma, akut tübüler nekroz ve solunum yetmezliği gibi hayati riskler barındırır (Elbüken, 2025). Ayrıca çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile cıva gibi ağır metaller arasında güçlü bir korelasyon olduğu düşünülmektedir (Mughal ve ark., 2018).

Grandjean ve arkadaşları (1997) tarafından yürütülen çalışmada, ilk bir yıl boyunca takip edilen 583 bebeğin gelişim basamakları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, oturma, emikleme ve ayakta durma gibi motor becerileri geç kazanan bebeklerin 12. ay saç cıva düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Akt. Örün ve Yalçın, 2011).

Chevrier ve arkadaşları (2009) tarafından 7-12 yaş grubundaki 395 çocuk üzerinde yapılan araştırmada, saç cıva düzeyi 10 µg/g'ın üzerinde olan çocukların, görsel-uzamsal yetenekleri ölçen Stanford-Binet Testi'nde belirgin şekilde daha düşük puanlar aldıkları görülmüştür (Akt. Örün ve Yalçın, 2011). Bu veri, okul çağı çocuklarında bile cıva maruziyetinin akademik başarıyı kısıtladığını kanıtlamaktadır.

2.3. Kadmiyum (Cd)

Çocuk sağlığı ve gelişimi disiplini açısından çevresel kirleticiler, biyolojik sistemlerin inşası sırasında ortaya çıkan en sinsi tehditler olarak kabul edilmektedir. Bu tehditler arasında kadmiyum (Cd), biyolojik sistemlerde bilinen hiçbir yararlı fonksiyonu bulunmayan, aksine son derece düşük

konsantrasyonlarda bile multisistemik toksisiteye yol açabilen bir ağır metaldir (Örün ve Yalçın, 2011; Elbüken, 2025). Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından öncelikli tehlikeli maddeler listesinde ilk sıralarda gösterilen kadmiyum, özellikle hızlı end striyel leşme süreciyle birlikte çocukların en temel öğrenme araçları olan oyuncakların ve günlük kullanım nesnelerinin yapısına dahil olmuştur ( r n ve Yalçın, 2011).

Kadmiyum, gümüş-beyaz rengine, doğada genellikle çinko cevherleriyle birlikte bulunan ve endüstriyel süreçlerde geniş bir kullanım alanı olan bir elementtir (Elbüken, 2025). Oyuncak endüstrisinde kadmiyumun tercih edilmesinin temel nedenleri, malzemenin fizikokimyasal özelliklerini iyileştirme kapasitesine dayanmaktadır. Özellikle plastik oyuncakların büyük bir kısmını oluşturan polivinil klorür (PVC)  retiminde kadmiyum, stabilizatör (kararlılaőtırıcı) olarak kritik bir rol oynar (Dalğar ve Kaya, 2017). PVC, yapısı gereğ  ısıya ve ışığa karşı son derece hassas olup kolayca kırılabilir bir polimerdir; kadmiyum bazlı bileşikler bu materyale dayanıklılık katarak oyuncakın fiziksel formunu korumasını sağlar (Dalğar ve Kaya, 2017). Buna ek olarak kadmiyum pillerde, özellikle nikel-kadmiyum bataryalarda ana bileşen olması, pilli oyuncakların da potansiyel bir kadmiyum kaynağı olmasına yol açmaktadır.

2.3.1. Maruziyet Mekanizması

Çocukların kadmiyum ile teması prenatal (doğum öncesi) dönemde başlar ve yaşam boyu devam eder (Akçay ve Özcebe, 2018). Çocuklar, gelişimsel dönemlerine özgü davranışları ve fizyolojik yapıları nedeniyle bu metale yetişkinlerden farklı ve daha yoğ n bir şekilde maruz kalırlar.

Diğ r ağır metallerde olduğu gibi 0-6 yaş grubu çocuklarda çevreyi tanıma stratejisi olarak gelişen el-ağız alışkanlığı kadmiyum maruziyetinin en temel yoludur (Sripada ve ark., 2022; Tuncay ve Yüzer Alsaç, 2025). Çocukların oyuncakları emmesi, çiğnemesi veya ısırması, plastik veya boya matrisi içindeki kadmiyumun tükürük yoluyla çözünerek gastrointestinal sisteme geçmesine neden olur. Ayrıca emekleme dönemindeki çocukların ellerinin yerdeki toz ve toprakla sürekli teması, kontamine olmuş partiküllerin ağız yoluyla alınmasını kolaylaştırır (Sripada ve ark., 2022).

Çocukların anatomik yapısı maruziyeti őiddetlendirir. Çocuklar birim vücut ağırlığı başına daha fazla besin t k tirler; bu da çevresel kadmiyumun vücuda giriş hızını artırır (Sripada ve ark., 2022). Daha da önemlisi, yetişkinlerde kadmiyum emilimi sınırlıyken, çocuklarda gastrointestinal sistemden emilim oranları çok daha yüksektir. Diyetle kalsiyum, protein, çinko ve demir eksikliğinin bulunması, vücudun kadmiyumu kalsiyum yerine daha fazla emmesine ve kemiklerde depolamasına yol açmaktadır ( r n ve Yalçın, 2011).

Kadmiyum içeren plastiklerin ısıt işleme tabi tutulması veya aşınması sonucu açığa çıkan gazlar ve tozlar, solunum yoluyla kana karışabilir (Evcı, 2022). Ayrıca pasif sigara dumanı maruziyeti, ev içi ortamda çocukların kadmiyum yükünü artıran en önemli risk faktörlerinden biridir (Örün ve Yalçın, 2011).

2.3.2. Gelişimsel Etkisi

Kadmiyum, gelişmekte olan bir organizma için "endokrin bozucu" ve "nörotoksik" karakter taşıyan, kalıcı hasarlar bırakan bir maddedir (Yıldıztekin ve ark., 2017).

Kadmiyumun vücuttaki ana hedef organlarından biri böbreklerdir. Kronik maruziyet, renal tübüler disfonksiyona yol açarak idrarla düşük molekül ağırlıklı proteinlerin atılımına neden olur (Örün ve Yalçın, 2011; Charehsaz ve ark., 2014). İskelet sistemi üzerindeki etkisi ise özellikle dramatik olup, kemik mineralizasyonunun bozulması, osteoporoz ve kemiklerde şiddetli ağrılarla karakterize "Itai-Itai" hastalığına neden olabilmektedir (Charehsaz ve ark., 2014). Çocuklarda bu durum kemik gelişiminin durmasına ve boy kısalığına yol açar (Elbüken, 2025).

Kadmiyum, hipotalamus-hipofiz-gonadal aks üzerinde bozucu etki gösterir. Erkek çocuklarda testis hacminin azalmasına ve ileride sperm kalitesinin düşmesine yol açabilir (Elbüken, 2025). Ayrıca pubertal gelişimi geciktirici etkileri bildirilmiştir (Yıldıztekin ve ark., 2017).

Kadmiyum, gelişmekte olan sinir sistemini hedef alan bir nörotoksindir. Prenatal ve erken postnatal dönemde kadmiyum maruziyeti; öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği, davranış problemleri ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (Örün ve Yalçın, 2011). IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) tarafından "Grup 1" (insanlar için kesin kanserojen) olarak sınıflandırılan kadmiyum, DNA tamir mekanizmalarını bozarak hücresel düzeyde genotoksik hasar yaratır (Charehsaz ve ark., 2014).

Charehsaz ve arkadaşları (2014) tarafından Türkiye pazarında satılan oyuncaklar üzerinde yapılan bir çalışmada, oyuncak bebeklerin kıyafet ve aksesuar bileşenlerinde kadmiyum düzeylerinin 0,37 mg/kg ile 21,11 mg/kg arasında değiştiği saptanmıştır (Charehsaz ve ark., 2014). Her ne kadar bu değerler o dönemki bazı yasal sınırların altında kalsa da, araştırmacılar kadmiyum için "güvenli bir alt eşik" olmadığını ve sürekli maruziyetin risk oluşturduğunu vurgulamışlardır (Charehsaz ve ark., 2014).

Thatcher ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmalarda, çocukların saç örneklerindeki kadmiyum düzeyleri ile IQ (zeka puanı) sonuçları arasında **ters bir ilişki** olduğu gösterilmiştir (Akt. Örün ve Yalçın, 2011). Bu bulgu, kadmiyumun merkezi sinir sistemi üzerindeki yıkıcı etkisinin okul başarısını ve entelektüel potansiyeli doğrudan kısıtladığını kanıtlar niteliktedir.

2.4. Arsenik (As)

Bu grubun en kritik üyelerinden biri olan **arsenik (As)**, doğada yaygın bulunan yarı metal (metalloid) bir elementtir (Elbüken, 2025). Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından en öncelikli tehlikeli maddeler listesinde üst sıralarda yer alan arsenik, endüstriyel süreçlerin bir yan ürünü olarak çocukların en temel öğrenme araçları olan oyuncakların yapısına sızabilmektedir (Elbüken, 2025; Sakar ve Karaduman, 2018). Çocuklar, büyüme ve gelişme süreçlerinin dinamizmi, yüksek metabolik hızları ve gelişimsel davranışları nedeniyle arseniğin yaratacağı hasarlara karşı yetişkin organizmalardan çok daha savunmasızdırlar (Emel & Yalçın, 2011; Sripada ve ark., 2022).

Arsenik, gümüş-gri rengine, doğada toprak, kaya, hava ve su gibi bileşenlerde organik veya inorganik formlarda bulunan bir elementtir (Elbüken, 2025). Kimyasal yapısı gereği oksijen, hidrojen ve kükürt gibi elementlerle birleşerek bileşik oluşturma kabiliyetine sahiptir (Elbüken, 2025). Oyuncak sektöründe arseniğin varlığı, genellikle doğrudan bir ana bileşen olmasından ziyade üretim süreçlerindeki hammaddelerin kontaminasyonu veya belirli materyalleri stabilize etme ihtiyacıyla ilişkilidir.

Özellikle plastik oyuncakların büyük bir kısmını oluşturan polivinil klorür (PVC) üretiminde arsenik, hammadde eldesi veya işleme aşamalarında karşımıza çıkabilen bir kirleticidir (Dalğar & Kaya, 2017). PVC'nin esnekliğini artırmak için kullanılan bazı katkı maddeleri ve dolgu malzemeleri arsenik kalıntıları içerebilmektedir (Dalğar & Kaya, 2017). Ayrıca, ahşap oyuncakların üretiminde materyalin korunması (böceklenmenin ve küflenmenin önlenmesi) amacıyla geçmişte yaygın olarak arsenik bazlı pestisitler ve koruyucu kimyasallar kullanılmıştır (Elbüken, 2025; Healey ve ark., 2019). Modern regülasyonlar bu kullanımı kısıtlasa da özellikle denetimsiz pazarlarda yer alan ucuz ahşap oyuncaklar hala bu tür kimyasal işlemlerin izlerini taşıyabilmektedir (Healey ve ark., 2019). Bazı boya pigmentlerinde de renklerin kalıcılığını ve canlılığını artırmak için arsenik bileşiklerinden yararlanıldığı bilinmektedir; bu durum, çocukların oyuncakları ağızlarına götürme eğilimiyle birleştiğinde hayati bir risk faktörüne dönüşmektedir (Charehsaz ve ark., 2014).

2.4.1. Maruziyet Mekanizması

Diğer ağır metallerle benzer olarak çocukların arsenik ile teması doğum öncesi dönemde başlar ve yaşam boyu devam eder (Akçay & Özcebe, 2018; Elbüken, 2025). Çocukluk dönemine özgü gelişimsel özellikler, bu maruziyetin yetişkinlerden çok daha farklı ve yoğun gerçekleşmesine neden olur. Özellikle oral dönemde yumuşak PVC oyuncakların çiğnenmesi veya emilmesi, tükürüğün etkisiyle plastik matrisindeki ağır metallerin çözünerek sindirim sistemine geçmesine yol açar (Charehsaz ve ark., 2014; Sripada ve ark., 2022).

2.4.2. Gelişimsel Etkisi

Arsenik toksisitesi, çocuk gelişimini "temelden sarsan" bir etki yaratarak nörolojik, bilişsel ve metabolik sistemlerde kalıcı hasarlar bırakır (Elbüken, 2025). Arsenik, vücutta 200'den fazla enzimi inaktive edebilen, özellikle hücresel enerji yolları ve DNA sentezi üzerinde yıkıcı etkileri olan bir maddedir (Charehsaz ve ark., 2014).

Arsenik, gelişmekte olan sinir sistemi için ciddi bir nörotoksindir (Elbüken, 2025). Kronik maruziyet; çocuklarda zekâ puanında (IQ) düşüş, motor becerilerde gerilik ve davranışsal bozukluklarla doğrudan ilişkilendirilmiştir (Elbüken, 2025). Ayrıca, dikkati sürdürme güçlüğü, öğrenme bozuklukları ve duyuşsal kusurlar arsenik toksisitesinin tipik bilişsel sonuçlarıdır (Mughal ve ark., 2018).

Arsenik, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksı üzerinde bozucu etki gösteren bir endokrin bozucudur (Elbüken, 2025; Fendoğlu ve ark., 2019). Tiroid hormonları, prenatal dönemde nörogenez ve miyelinasyon gibi beyin gelişim süreçleri için hayati öneme sahiptir; arsenik maruziyeti bu sinyal iletimini bozarak gelişimi sekteye uğratır (Mughal ve ark., 2018). Ayrıca kronik maruziyet; cilt lezyonları (hiperpigmentasyon), böbrek fonksiyonlarında bozulma, hematolojik anormallikler ve ileri evrelerde kanser riskinde artış (Grup 1 karsinojen) ile karakterize multisistemik bir hastalık tablosuna yol açar (Charehsaz ve ark., 2014; Elbüken, 2025).

Charehsaz ve arkadaşları (2014) tarafından Türkiye pazarında satılan oyuncak bebeklerin kıyafet bileşenleri üzerinde yapılan analizlerde, arsenik düzeylerinin ölçülebilir limitlerin altında olduğu saptanmıştır. Ancak araştırmacılar, uluslararası düzenlemelere rağmen bazı numunelerin hala anlamlı miktarda ağır metal içerebildiğini ve çocuk güvenliği için bu metal seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Elbüken (2025), çocuklarda zekâ, motor ve davranışsal gerilik ile çevresel arsenik seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildiren çalışmaların varlığına dikkat çekmiştir. Özellikle inorganik arseniğin plasentayı geçerek fetal toksisiteye yol açtığı klinik olarak doğrulanmıştır.

ABD Ekoloji Merkezi'nin verilerine dayanan incelemelerde, oyuncaklarda arsenik gibi potansiyel olarak tehlikeli kimyasalların tarandığı 1.200'den fazla ürünün yer aldığı bildirilmiştir (Akçay & Özcebe, 2018). Bu veriler, oyuncaklardaki arsenik varlığının sadece teorik bir risk değil, küresel bir denetim konusu olduğunu doğrulamaktadır.

2.5. Plastik Yumuşatıcılar: Ftalatlar

Çevresel kirleticiler, modern yaşamın ayrılmaz ancak sinsi bir parçasıdır. Geleneksel olarak ağır metallerin yarattığı riskler üzerinde durulsa da,

günümüzde plastik endüstrisinin temel bileşenlerinden biri olan ftalatlar, çocukların gelişimsel pencerelerinde en az metaller kadar yıkıcı etkiler yaratabilen "görünmez tehlikeler" olarak tanımlanmaktadır (Koyuncu ve Aslan, 2014). Ftalatlar, endokrin bozucu kimyasal maddeler (EBK) sınıfında yer alan, hormonların sentezini, salgılanmasını ve reseptöre bağlanmasını taklit ederek veya engelleyerek biyolojik sistemin dengesini bozan ekzojen ajanlardır (Yıldıztekin ve ark., 2017).

Oyuncak endüstrisinde ftalatların bu kadar yaygın kullanılmasının temel nedeni, sert ve kırılğan olan polimerlere esneklik, şeffaflık ve dayanıklılık kazandırmasıdır (Evci, 2022; Yıldıztekin ve ark., 2017). Bu maddeler, polimer matrisi içerisinde kimyasal bir bağ ile bağlı olmayıp, polimer zincirleri arasına dağılarak moleküler hareketliliği artıran "plastikleştiriciler" olarak görev yaparlar (Evci, 2022; Erkekoğlu ve ark., 2016).

Oyuncak üretiminde kullanılan ftalatlar, özellikle yumuşak plastik oyuncakların, şişme deniz ürünlerinin ve bebek bebeklerin esnek kısımlarının üretiminde baskın olarak tercih edilir (Yıldıztekin ve ark., 2017; Erkekoğlu ve ark., 2016). Ayrıca, düşük molekül ağırlıklı türevler ise kozmetik bazlı çocuk ürünlerinde (bebek şampuanları, ojeler ve losyonlar) koku ve renk sabitleyici olarak kullanılır (Erkekoğlu ve ark., 2016; Yıldıztekin ve ark., 2017). Ftalatların polimer matrisine kimyasal olarak bağlanmamış olması, zamanla oyuncağın yüzeyine sızmalarına ve çocuğun temas ettiği ortama kolayca salınmalarına neden olan en kritik teknik özelliktir (Evci, 2022; Koyuncu ve Aslan, 2014).

2.5.1. Maruziyet Mekanizması

Çocukların ftallatlara maruz kalma yolları; oral (sindirim), inhalasyon (solunum), dermal (cilt) ve parenteral (medikal) yollar olarak sınıflandırılır (Yıldıztekin ve ark., 2017). Ancak çocukluk dönemine özgü gelişimsel davranışlar, bu maruziyetin şiddetini ve kronikliğini belirlemektedir.

Yumuşak plastik oyuncakları, diş kaşıyıcılarını veya emzikleri çiğneme ve emme eylemi, tükürükteki asidik ortamın etkisiyle oyuncaktaki ftalatın çözünerek doğrudan sindirim sistemine geçmesine yol açar (Evci, 2022; Tuncay ve Yüzer Alsaç, 2025). Ayrıca bebeklerin deri bariyeri (stratum corneum) henüz tam olgunlaşmadığı için, ftalat içeren losyonlar veya plastik kıyafet baskıları yoluyla gerçekleşen dermal emilim, yetişkinlere oranla çok daha yüksektir (Sripada ve ark., 2022). Ftalatlar, plasenta bariyerini kolaylıkla aşabilen ve anne sütüne geçebilen kimyasallardır (Yıldıztekin ve ark., 2017). Annenin gebelik süresince maruz kaldığı ftalatlar, "kritik gelişim penceresi" olarak adlandırılan dönemde fetüsün hormonal sistemine müdahale ederek yaşam boyu sürececek hasarların temelini henüz anne karnındayken atar (Fendoğlu ve ark., 2019; Koyuncu ve Aslan, 2014).

2.5.2. Gelişimsel Etkisi

Ftalatların çocuk sağlığı üzerindeki en yıkıcı etkileri, endokrin sistemi bozarak üreme, tiroit ve metabolik fonksiyonlar üzerinde yarattığı anomalilerdir (Yıldıztekin ve ark., 2017).

Ftalatlar, fetal yaşamda testosteron üretiminden sorumlu olan Leydig hücrelerini hedef alarak anti-androjenik etki gösterirler (Yıldıztekin ve ark., 2017; Fendoğlu ve ark., 2019). Literatürde "Ftalat Sendromu" olarak da adlandırılan bu tablo; anogenital mesafede kısılma, inmemiş testis (kriptorşidizm), hipospadias (idrar deliği anomalisi) ve ilerleyen yaşlarda düşük sperm kalitesi ile karakterizedir (Yıldıztekin ve ark., 2017).

Ftalatlar, hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenine müdahale ederek tiroit hormonlarının dengesini bozar (Mughal ve ark., 2018; Yıldıztekin ve ark., 2017). Tiroit hormonları, beyin gelişimi için kritiktir; bu hormonlardaki düşüş, çocuklarda IQ puanlarında azalma, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi bilişsel sorunlara yol açar (Mughal ve ark., 2018; Yaman ve ark., 2015). Ftalatlar, DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesinde kalıcı ve kalıtsal değişikliklere neden olabilir (Erkekoğlu ve ark., 2016). Ayrıca yağ hücresi farklılaşmasını artırır; bu da çocuklarda insülin direnci, metabolik sendrom ve erken yaşta obezite riskini beraberinde getirir (Elbüken, 2025; Yıldıztekin ve ark., 2017).

Al-Natsheh (2015) tarafından yapılan ve Evci (2022) tarafından aktarılan bir çalışmada, piyasadaki oyuncak ve çocuk bakım ürünleri üzerinde bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Analiz edilen tüm PVC numunelerinin, yasal sınır olan %0,1'i aşan oranlarda ftalat içerdiği saptanmıştır (Evci, 2022). Bu çalışma, oyuncakların ftalat salınımı için sürekli bir kaynak olduğunu göstermiştir.

Minatoya ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada, prenatal ftalat maruziyetinin kordon kanı tiroit hormon seviyelerini değiştirdiği ve bunun bebeklerin 6. aydaki mental ve psikomotor gelişim skorlarında düşüşle ilişkili olduğu belirlenmiştir (Akt. Fendoğlu ve ark., 2019).

2.6. Plastik Sertleştiriciler: Bisfenol A (BPA)

Plastik endüstrisinin en yaygın bileşenlerinden biri olan Bisfenol A (BPA), biyolojik sistemlerde doğal hormonları taklit ederek veya engelleyerek endokrin sistemin işleyişini değiştiren kritik bir "endokrin bozucu" olarak tanımlanmaktadır (Elbüken, 2025). 1930'lardan bu yana östrojenik aktivitesi bilinen bu sentetik bileşik, özellikle polikarbonat plastiklerin sertleştirilmesinde ve epoksi reçinelerin üretiminde vazgeçilmez bir hammadde haline gelmiştir (Elbüken, 2025; Mughal ve ark., 2018).

Bisfenol A (4,4'-izopropilidendifenol), plastik malzemelere yüksek mukavemet, sertlik, şeffaflık ve ısı direnci kazandırmak amacıyla kullanılan

organik sentetik bir bileşiktir (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018). Oyuncak endüstrisinde BPA'nın temel kullanım alanı, kırılmaya dayanıklı sert plastikler olan polikarbonatların üretimidir (Elbüken, 2025; Koyuncu ve Aslan, 2014). Özellikle sert plastik oyuncakların gövdelerinde, pilli oyuncakların batarya yuvalarında, oyuncak mutfak setlerinde, biberonlarda ve su şişelerinde BPA yoğun olarak kullanılmıştır (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018).

Buna ek olarak BPA, epoksi reçinelerin yapısında yer alarak metal oyuncakların ve konserve kutularının iç kaplamalarında koruyucu bir tabaka oluşturur (Elbüken, 2025; Evcı, 2022). Teknik olarak BPA, polimer zincirleri arasında çapraz bağlar kurarak malzemenin fiziksel bütünlüğünü sağlar; ancak bu yapı kararlı değildir. Plastik içindeki BPA molekülleri zamanla, özellikle ısıya, ışığa veya asidik ortamlara maruz kaldığında serbest kalarak yüzeye sızmaktadır (Koyuncu ve Aslan, 2014). Bu sızıntı, oyuncanın estetik veya fiziksel ömrü boyunca devam eden, çocuğun sağlığını doğrudan tehdit eden sürekli bir kimyasal emisyon kaynağıdır (Koyuncu ve Aslan, 2014).

2.6.1. Maruziyet Mekanizması

Çocukların BPA'ya maruz kalma yolları; oral (sindirim), inhalasyon (solunum), dermal (cilt) ve plasental yollar olarak sınıflandırılmaktadır (Fendoğlu ve ark., 2019; Koyuncu ve Aslan, 2014). Çocuklar, anatomik ve fizyolojik özellikleri gereği bu toksini yetişkinlere oranla vücut ağırlığı başına daha yüksek dozlarda absorbe ederler (Sripada ve ark., 2022).

BPA maruziyetinin en temel yolu oral yoldur. Sert plastik oyuncakların emilmesi ve çiğnenmesi vücuda BPA alımını tetikler (Sripada ve ark., 2022; Tuncay ve Yüzer Alsaç, 2025). Ayrıca BPA, ısıya maruz kaldığında salınım hızını dramatik şekilde artırır; BPA içeren plastik oyuncak, yemek araçlarının mikrodalgada ısıtılması veya sıcak suyla yıkanması bu riski katlamaktadır (Koyuncu ve Aslan, 2014).

BPA, plasenta bariyerini kolaylıkla aşabilen ve anne sütüne geçebilen lipofilik bir maddedir (Elbüken, 2025; Fendoğlu ve ark., 2019). Bu durum, bebeğin BPA ile tanışmasının henüz anne karnındayken başladığını ve kritik gelişim pencerelerinde hormonal müdahaleye maruz kaldığını göstermektedir (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018).

2.6.2. Gelişimsel Etkisi

BPA'nın çocuk sağlığı üzerindeki en yıkıcı etkisi, endokrin sistemin doğal dengesini bozarak nörolojik, metabolik ve üreme sistemlerinde geri dönüşümsüz hasarlar bırakmasıdır (Elbüken, 2025; Koyuncu ve Aslan, 2014).

BPA, gelişmekte olan beyinde nöroenez, nöronal göç ve miyelinasyon süreçlerini bozan güçlü bir nörotoksindir. Prenatal ve erken postnatal dönemde BPA maruziyeti; çocuklarda IQ puanlarında düşüş, öğrenme güçlükleri ve hafıza

bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca davranışsal olarak; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD), anksiyete, depresyon ve saldırganlık gibi tabloların altında yatan çevresel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Mughal ve ark., 2018). BPA'nın farelerin beyindeki östrojen reseptörlerine bağlanarak cinsel dimorfizmi (beynin cinsiyete göre şekillenmesi) bozduğu ve çocuklarda atipik davranış modellerine yol açtığı saptanmıştır (Akt. Mughal ve ark., 2018).

BPA, yağ hücresi farklılaşmasını tetikleyen ve nükleer reseptörleri uyaran ve obezliğe yol açabilen bir kimyasaldır (Elbüken, 2025; Evci, 2022). Çocuklarda insülin direnci, tip 2 diyabet ve erken yaşta obezite gelişimi ile BPA düzeyleri arasında doğrudan bir korelasyon bulunmaktadır (Elbüken, 2025; Koyuncu ve Aslan, 2014).

BPA, hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) aksına müdahale ederek erken puberteye (erken ergenlik) veya pubertal gelişimde gecikmelere neden olabilir (Koyuncu ve Aslan, 2014; Yıldıztekin ve ark., 2017). Erkek çocuklarda testis gelişimini bozarak ilerleyen yaşlarda sperm kalitesinin düşmesine ve karsinojenik (testis kanseri) risklerin artmasına zemin hazırlar (Evci, 2022; Yıldıztekin ve ark., 2017). Ayrıca BPA'nın tiroit hormonlarını (T4) baskılayarak tiroisit hiperaktivitesine neden olduğu ve metabolik hızı bozduğu bilinmektedir (Yaman ve ark., 2015).

398 anne adayları üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, annelerin idrarındaki yüksek BPA seviyelerinin, bebeklerde hırıltılı solunum riskini artırdığı saptanmıştır (Koyuncu ve Aslan, 2014). Bu durum, BPA'nın sadece hormonal değil, immünolojik sistem üzerinde de prenatal dönemden itibaren etkili olduğunu göstermektedir.

Durando ve arkadaşları (2007) tarafından yürütülen bir çalışmada, anne karnında çok düşük dozlarda (0,025 µg/kg/gün) BPA'ya maruz bırakılan dişi fare yavrularında, ergenlik sonrası dönemde meme bezi lezyonları ve stimülasyonu gözlenmiştir (Evci, 2022).

2.7. Alev Geciktiriciler ve Uçucu Organik Bileşikler (VOC)

Günümüzde, çocukların en yakın çevresinde bulunan plastik temelli ürünler, mobilyalar ve oyuncaklar, "sessiz tehlikeler" olarak adlandırılan organik kimyasal emisyonların ana kaynağı haline gelmiştir. Bu grupta yer alan alev geciktiriciler ve uçucu organik bileşikler (VOC), biyolojik sistemlerin henüz inşa aşamasında olduğu erken çocukluk döneminde, hormonal dengeleri bozan ve nörogelişimsel süreçleri sekteye uğratan kritik ajanlardır (Elbüken, 2025). Özellikle kapalı ortamlarda yetişkinlerden daha fazla zaman geçiren çocuklar, bu kimyasalların "kokteyl etkisi" yarattığı bir atmosfere maruz kalmaktadırlar (Elbüken, 2025; Mendell, 2007).

Alev Geciktiriciler: Bu bileşikler, özellikle tüketici ürünlerinin yanma riskini azaltmak ve flammabilite standartlarını karşılamak amacıyla polimerik materyallere eklenen kimyasal katkı maddeleridir (Stapleton ve ark., 2011). Çocuk sağlığı açısından en riskli olanları polibromlu difenil eterler (PBDE'ler), heksabromosiklododekan (HBCDD) ve tetrabromobisfenol A (TBBPA) gibi bromlu alev geciktiricilerdir (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018). Bu maddeler, poliüretan köpük içeren bebek yatakları, araba koltukları, emzirme yastıkları ve sert plastik oyuncaklarda yaygın olarak kullanılır (Stapleton ve ark., 2011). PBDE'lerin yasaklanmasıyla birlikte, “pişmanlık verici ikame” olarak adlandırılan tris(1,3-dikloroizopropil) fosfat (TDCPP) gibi klorlu organofosfat alev geciktiricilerin kullanımı artmıştır (Mughal ve ark., 2018; Stapleton ve ark., 2011). Bu maddelerin en kritik özelliği, polimer matrisine kimyasal olarak bağlı olmamalarıdır; bu durum, zamanla yüzeye sızarak ev tozuna karışmalarına ve çocuğun doğrudan temas alanına geçmelerine neden olur (Evcı, 2022; Stapleton ve ark., 2011).

Uçucu Organik Bileşikler (VOC): VOC'ler, oda sıcaklığında gaz formuna geçebilen geniş bir organik kimyasal grubudur. Bu grupta en dikkat çekici olanı, mobilya ve kompozit ahşap ürünlerinde (sunta, MDF) kullanılan üre-fomaldehit reçinelerinden yayılan formaldehittir (Salthammer ve ark., 2010). Ayrıca, plastik oyuncakların üretim sürecinde kullanılan bazı monomerlerin kalıntıları ile boyalarda çözücü olarak yer alan benzen, toluen ve ksilen (BTEX) de bu sınıfa dahildir (Evcı, 2022). Bu bileşikler, yeni satın alınan oyuncaklarda veya yeni dekore edilmiş çocuk odalarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve "yeni ürün kokusu" olarak algılanan bu durum aslında yoğun bir kimyasal emisyonun göstergesidir (Mendell, 2007).

2.7.2. Maruziyet Mekanizması

Çocukların alev geciktiriciler ve VOC'lere maruz kalma yolları, onların gelişimsel davranışları ve fizyolojik hassasiyetleri nedeniyle yetişkinlerden dramatik şekilde farklılaşır.

Alev geciktiricilerle işlem görmüş poliüretan köpüklerden sızan partiküller ve plastik oyuncaklardaki kimyasallar, çocuğun emme ve çiğneme eylemiyle doğrudan gastrointestinal sisteme geçer (Sripada ve ark., 2022; Stapleton ve ark., 2011). Ayrıca, yerle yakın temas halinde olan emekleme dönemindeki çocuklar, halılardan ve mobilyalardan dökülen ve bu kimyasalları yüksek oranda tutan ev tozlarını yutarak ciddi bir toksik yük altına girerler (Mendell, 2007; Stapleton ve ark., 2011).

Çocuklar, birim vücut ağırlığı başına yetişkinlerden daha fazla hava solurlar; bu da havadaki VOC'lerin ve uçucu alev geciktiricilerin akciğerlerden emilim hızını artırır (Mendell, 2007; Sripada ve ark., 2022). Özellikle havalandırması yetersiz olan evlerde, plastik zemin döşemeleri ve yeni mobilyalardan salınan

formaldehit ve stiren gibi gazlar, çocuğun solunum bölgesinde birikir (Mendell, 2007).

Bebeklerin cilt bariyeri henüz olgunlaşmadığı için, alev geciktirici içeren yataklarla veya plastik giysi baskılarıyla temas sonucu dermal emilim yetişkinlere oranla çok daha yüksektir (Sripada ve ark., 2022; Stapleton ve ark., 2011). Daha da kritiği, bu maddelerin birçoğunun lipofilik (yağda çözünen) yapısı sayesinde plasenta bariyerini aşabilmesidir. Fetal yaşamda annenin maruz kaldığı VOC'ler ve alev geciktiriciler, bebeğin gelişen organ sistemlerine henüz doğumdan önce ulaşarak gelişimsel programlamayı bozabilir (Fendoğlu ve ark., 2019; Mughal ve ark., 2018).

2.7.2. Gelişimsel Etkisi

Alev geciktiriciler ve VOC'lerin yarattığı gelişimsel toksisite, çoğunlukla sessiz seyreden ancak kalıcı zihinsel ve fiziksel bozukluklara yol açan bir tablodur (Council on Environmental Health, 2016).

Tiroid hormonları, prenatal dönemde ve çocukluğun ilk yıllarında nörogenez, nöronal göç ve miyelinasyon gibi beyin mimarisini oluşturan süreçler için elzemdir (Mughal ve ark., 2018). Alev geciktiriciler, tiroid reseptörlerine bağlanarak veya TH sinyal iletimini taklit ederek bu süreci bozar (Mughal ve ark., 2018). Bu durumun sonucunda çocuklarda IQ puanlarında kalıcı düşüş, öğrenme güçlükleri, hafıza bozuklukları ve duyuşsal kusurlar gözlenir (Mughal ve ark., 2018). Ayrıca, bromlu alev geciktiricilerin çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018).

VOC maruziyeti, çocuklarda solunum yolu irritasyonuna ve kronik inflamasyona neden olur. Formaldehit gibi iritan gazlar, akciğerlerin gelişim aşamasında havayolu duyarlılığını artırarak çocukluk çağı astımı, hırıltılı solunum ve alerjik rinit vakalarını tetikler. Özellikle yeni dekore edilmiş evlerdeki yüksek formaldehit düzeyleri, çocuklarda alerjiyi tetikleyerek atopik dermatit ve egzama riskini artırmaktadır (Mendell, 2007).

Bazı VOC'ler kesin kanserojen olarak sınıflandırılmıştır. Örneğin, benzen ve 1,3-bütadien, çocukluk çağı lösemisi ve lenfomalarıyla ilişkilendirilmiş Grup 1 karsinojenlerdir (Evcı, 2022; Fendoğlu ve ark., 2019). Ayrıca, alev geciktiricilerin endokrin bozucu özellikleri erkek çocuklarda gecikmiş ergenliğe ve sperm kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir (Evcı, 2022; Mughal ve ark., 2018).

Stapleton ve ark., 2011 tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, ABD pazarından toplanan 101 farklı bebek ürününün (araba koltukları, değiştirme pedleri, emzirme yastıkları) poliüretan köpükleri analiz edilmiştir. İncelenen ürünlerin %80'inde tanımlanabilir bir alev geciktirici saptanmıştır. En yaygın bulunan madde, CPSC tarafından kanserojen ve nörotoksik olarak

değerlendirilen TDCPP'dir (%36). Bu çalışma, bebeklerin yaşamlarının büyük bir kısmını geçirdikleri bu ürünlerin, aslında yoğun bir kimyasal sızıntı kaynağı olduğunu kanıtlamıştır.

Modern eğitim materyalleri üzerinde yapılan analizler, plastik beslenme şişeleri ve oyuncakların sıcak suyla temasında litre başına 16 milyon mikroplastik ve bunlarla ilişkili kimyasal saldırısını göstermiştir (Sripada ve ark., 2022).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern çocukluk çağının en belirgin paradoksu; çocukların fiziksel, bilişsel ve duygusal gelişimlerini desteklemek amacıyla tasarlanan oyuncakların, içerdiği kimyasal yük nedeniyle tam da bu gelişim süreçlerini tehdit eder hale gelmesidir. Bu çalışmada incelenen toksikolojik veriler ışığında, oyuncak güvenliğinin sadece mekanik bir sorun (yutma, boğulma) değil, moleküler düzeyde gerçekleşen sessiz ve kümülatif bir halk sağlığı sorunu olduğu açıktır.

Geleneksel toksikoloji, kimyasalları tek tek izole ederek risk değerlendirmesi yapma eğilimindedir. Ancak çocuklar, gerçek hayatta tek bir oyuncaka veya tek bir kimyasala maruz kalmazlar. Bir çocuğun odasında bulunan plastik oyuncaklar, alev geciktiricili mobilyalar, sentetik halılar ve elektronik cihazlar birleştiğinde ortaya çıkan tablo, literatürde "Kokteyl Etkisi" olarak adlandırılan kümülatif bir maruziyettir (Elbüken, 2025; Sripada ve ark., 2022). Farklı kaynaklardan gelen düşük dozlu kimyasalların (örneğin bir oyuncaktan ftalat, diğerinden kurşun, halıdan VOC) birleşimi, sinerjik bir etki yaratarak toksisiteyi artırabilir. Bu durum, çocuklarda tek başına hastalık yapmayacak dozların birleşerek nörogelişimsel eşiği aşmasına ve "açıklanamayan" gelişim geriliklerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Council on Environmental Health, 2016). Dolayısıyla, oyuncak güvenliği değerlendirilirken sadece o ürünün yasal limitlere uygunluğu değil, çocuğun toplam çevresel yükü göz önüne alınmalıdır.

3.2. Güvenli Oyuncak Seçimi

Bu toksikolojik riskleri minimize etmek için ebeveynlerin, eğitimcilerin ve politika yapımcıların benimsemesi gereken temel strateji "Oyuncak Okuryazarlığı" kazanmaktır. Bilimsel veriler ışığında güvenli oyuncak seçimi için şu kriterler hayati önem taşır:

- **Materyal Seçimi:** Plastik (özellikle PVC) oyuncaklar yerine; masif ahşap (kontrplak/MDF olmayan), organik kumaş, doğal kauçuk veya bambu gibi sürdürülebilir malzemeler tercih edilmelidir (Dalğar ve Kaya, 2017; Soyupak ve Soyupak, 2017). Ahşap oyuncaklarda kullanılan boya ve verniklerin EN 71-3 (Oyuncak Güvenliği: Belirli Elementlerin Göçü) standardına uygun olduğundan emin olunmalı veya balmumu/doğal yağlarla cilalanmış ürünler seçilmelidir.

- **Etiket Okuma:** Ürün üzerinde "Ftalat İçermez" (Phthalate-free) ve "BPA-Free" ibareleri aranmalıdır. Ancak literatürde "pişmanlık verici ikame" (regretful substitution) olarak tanımlanan duruma dikkat edilmelidir; üreticiler BPA yerine, yapısal olarak benzer toksisiteye sahip BPS (Bisfenol S) veya BPF kullanabilmektedir (Elbüken, 2025). Bu nedenle, gıdayla temas eden ürünlerde ve dış kaşıyıcılarda plastik yerine cam, gıda sınıfı silikon veya paslanmaz çelik en güvenli seçenektir. Ayrıca ürün üzerindeki "CE" işareti bir kalite onayı değil, üreticinin Avrupa standartlarına uyduğuna dair kendi beyanıdır. Özellikle denetimsiz pazarlarda ve menşei belirsiz ürünlerde bu işaretin taklit edilebileceği (Örneğin "China Export") unutulmamalı, CE işareti mutlaka güvenilir marka bilinirliği ve test raporları ile desteklenmelidir (Akçay ve Özcebe, 2018).
- **Duyusal Kontrol:** Ağır kokulu oyuncaklar (tatlımsı veya kimyasal koku), yüksek VOC veya ftalat salınımının en güçlü göstergesidir ve bu ürünlerden kesinlikle kaçınılmalıdır (Mendell, 2007).
- **Güncel yönetmeliklere göre üretilmiş oyuncaklar:** "Eski oyuncaklar daha doğaldır" algısı yanıltıcı olabilir. 1970-1990 yılları arasında üretilen oyuncaklar, günümüzdeki kurşun ve kadmiyum kısıtlamalarından muaf oldukları için çok daha yüksek konsantrasyonlarda ağır metal içerebilirler (Healey ve ark., 2019). Bu nedenle antika oyuncaklar koleksiyon amaçlı saklanmalı, çocukların temasından uzak tutulmalıdır.

3.3. Sürdürülebilir Oyuncak ve Oyuncak Rotasyonu

Çocuk sağlığını korumanın en etkili yolu, sadece "daha güvenli plastik" üretmek değil, tüketim kültürünü ve oyun anlayışını değiştirmektir. "Oyuncak Rotasyonu", çocuğun önünde aynı anda az sayıda oyuncağın bulunduğu, diğerlerinin kaldırılıp belirli periyotlarla değiştirildiği pedagojik bir yöntemdir (Çeri, 2021). Bu yaklaşım, sadece kimyasal maruziyet yükünü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda çocuğun odaklanma süresini artırır ve elindeki nesneyle daha derin bağ kurmasını sağlar.

Sonuç olarak; kimyasal maruziyeti, sinsi bir şekilde uzun vadede kümülatif olarak çocuğa etki etmekte ve çocuk büyüdüğünde geri dönülemez etkilerle kendini göstermektedir. Bu nedenle, oyuncağın "masumiyetini" geri kazanmak; endüstrinin biyo-bozunur materyallere yönelmesi, devletlerin denetim mekanizmalarını sıkılaştırması ve ebeveynlerin bilinçli tüketici kimliği kazanması ile mümkün olacaktır. Sağlıklı bir toplum inşası, çocuğun en temel hakkı olan güvenli oyun alanının toksinlerden arındırılmasıyla başlar.

KAYNAKÇA

- Ak, D. (2006). Oyun ve oyuncak kavramlarının tarihsel ve kültürel değişimine endüstriyel tasarım açısından bir bakış. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi.
- Akbulut, D. (2009). Günümüzde geleneksel oyuncaklar. *Milli Folklor*, 21(84), 182-191.
- Akçay, D., & Özcebe, L. H. (2018). Bir semt polikliniğine başvuran 0-6 yaş arası çocuğu olan ailelerin kurşun maruz kalım bilgilerinin incelenmesi. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 16(1), 15-23. <https://doi.org/10.20518/tjph.458197>
- Atabek, M. E., Kurtoglu, S., Pirgon, O., Uzun, K., & Saraymen, R. (2007). Relation of in utero lead exposure with insulin-like growth factor-I levels and neonatal anthropometric parameters. *International journal of hygiene and environmental health*, 210(1), 91-95.
- Begic, H. N. (2017). Anadolu'da yaşatılmaya çalışılan ahşap oyuncak üretimine bir örnek; dedemin oyuncakları atölyesi. *Motif Akademi Halkbilimi Dergisi*, 10(19), 15-26.
- Bekmezci, H., & Özkan, H. (2015). The Effect Of Games And Toys On Child Health. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*. <https://doi.org/10.5222/buchd.2015.081>
- Bozalan, M., Türksoy, V. A., Yüksel, B., Güvendik, G., & Söylemezoğlu, T. (2019). Preliminary Assessment of Lead Levels in Soft Plastic Toys by Flame Atomic Absorption Spectroscopy. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 76(3), 243-254. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.58234>
- Charehsaz, M., Güven, D., Bakanoğlu, A., Celik, H., Ceyhan, R., Erol, D. D., & Aydin, A. (2014). Lead, cadmium, arsenic, and nickel content of toy samples marketed in Turkey. *Turk J Pharm Sci*, 11(3), 263-268.
- Council on Environmental Health, Lanphear, B. P., Lowry, J. A., Ahdoot, S., Baum, C. R., Bernstein, A. S., ... & Trasande, L. (2016). Prevention of childhood lead toxicity. *Pediatrics*, 138(1), e20161493. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1493>
- Çamurdan, A. D. (2007). Çocuk sağlığı ve kurşun. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 1(1), 48-56.
- Çeri, V. (2021). A concept regarding the effect of number of toys on play quality: toy poisoning. *Neuropsychiatric Investigation*, 59(1), 27-30. <https://doi.org/10.5152/NeuropsychiatrInvestig.011221>
- Dalğar, T., & Kaya, A. İ. (2017). Oyuncak tercihinde ahşap malzeme özelliklerinin incelenmesi. *İleri Teknoloji Bilimleri Dergisi*, 6(3), 9-16.

- Elbükten, G. (2025). Endokrin bozucular ve insan sağlığına zararları. *Halk Sağlığı Araştırma ve Uygulamaları Dergisi*, 2(3), 108–117. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14615062>
- Erkekoğlu, P., Kahvecioğlu, H., & Koçer Gümüşel, B. (2016). Endokrin bozucu kimyasal maddelerin epigenetik etkileri: ftalatlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences*, 5(2), 118-128. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2016-51503>
- Evcı, M. (2022). Polimer türü oyuncaklarda ftalat analizi ve iş sağlığı ve güvenliği açısından incelenmeleri. Master's thesis, Hitit University.
- Fendoğlu, B. Y., Koçer Gümüşel, B., & Erkekoğlu, P. (2019). Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39(1), 30-43.
- Healey, A., Mendelsohn, A., Council on Early Childhood, Sells, J. M., Donoghue, E., Earls, M., ... & Williams, P. G. (2019). Selecting appropriate toys for young children in the digital era. *Pediatrics*, 143(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3348>
- Koyuncu, A., & Aslan, F. E. (2014). Sağlık bakımında görünmeyen tehlike; plastik ürünler ve etkileri. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 17(2), 117-124.
- Köle, İ. H., & Vural, P. (2016). Childhood Lead Exposure: Autism Symptoms, Differential Diagnosis and An Individual Annual Training Process. *Journal of Uludağ University Medical Faculty*, 42(1), 29-34.
- Mendell, M. J. (2007). Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: A review. *Indoor Air*, 17(4), 259-277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00478.x>
- Mughal, B. B., Fini, J.-B., & Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: An update. *Endocrine Connections*, 7(4), R160-R186. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0029>
- Örün, E., & Yalçın, S. S. (2011). Kurşun, civa, kadmiyum: Çocuk sağlığına etkileri ve temasın belirlenmesinde saç örneklerinin kullanımı. *Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi*, 3(2), 73-81. https://doi.org/10.1501/Csaum_00000000056
- Özyürek, A., & Erzurumluoğlu, Ş. (2016). Oyuncak satıcılarının bakış açısından bireylerin oyuncak satın alma davranışlarının incelenmesi. *Uluslararası Erken Çocukluk Eğitimi Çalışmaları Dergisi*, 1(1), 14-24.
- Polat, B., & Kara, M. (2023). Oyuncak ve oyun oynamanın çocuk gelişimine etkisi. *Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(1), 1-10.

- Sakar, S., & Karaduman, İ. (2018). Türkiye’de oyuncak sektöründe tüketici tercihine etki eden faktörler üzerine bir araştırma. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 13(49), 1-22.
- Salthammer, T., Mentese, S., & Marutzky, R. (2010). Formaldehyde in the Indoor Environment. *Chemical Reviews*, 110(4), 2536-2572. <https://doi.org/10.1021/cr800399g>
- Soyupak, O., & Soyupak, İ. (2017). Erken çocukluk dönemine yönelik ahşap oyuncak tasarımı ve nitelikleri. 4.Uluslararası Avrasya Eğitim Araştırmaları Kongresi , Denizli, Türkiye.
- Sripada, K., Wierzbicka, A., Abass, K., Grimalt, J. O., Erbe, A., Röllin, H. B., Weihe, P., Díaz, G. J., Singh, R. R., Visnes, T., Rautio, A., Odland, J. Ø., & Wagner, M. (2022). A Children’s Health Perspective on Nano- and Microplastics. *Environmental Health Perspectives*, 130(1), 015001. <https://doi.org/10.1289/EHP9086>
- Stapleton, H. M., Klosterhaus, S., Keller, A., Ferguson, P. L., Van Bergen, S., Cooper, E., Webster, T. F., & Blum, A. (2011). Identification of Flame Retardants in Polyurethane Foam Collected from Baby Products. *Environmental Science & Technology*, 45(12), 5323-5331. <https://doi.org/10.1021/es2007462>
- Şimşek, H. G., & Önal, A. E. (2019). The Effects of Lead of an Environmental Toxic Heavy Metal on Fetus Health. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 13(3), 363-370. <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.478783>
- Tanyel, H. H. (2016). Eskiçağ Anadolu Medeniyetlerinde çocuk eğitimi; oyun ve oyuncak. *Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi*.
- Tuncay, B., & Yüzer Alsaç, S. (2025). Oyuncak güvenliği konusunda 3-6 yaş grubu çocuğu olan ebeveynlerin farkındalık düzeyleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 13(1), 129-141. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.1446745>
- Vatandaş, S. (2020). Oyun ve oyuncak: teknolojik ve toplumsal dönüşüm sürecinde oyun ve oyuncakın anlamsal ve işlevsel değişimi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*, 11(28), 913-930. <https://doi.org/10.21076/vizyoner.674699>
- Yaman, Ü., Erkekoğlu, P., & Gümüşel, B. K. (2015). Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve tiroid üzerine etkileri: poliklorlu bifeniller, ftalat ve bisfenol a. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 1-19.
- Yıldıztekin, K. G., Erkekoğlu, P., & Koçer-Gümüşel, B. (2017). Plastikler Sağlık İçin Bir Tehdit mi? Ftallara Genel Bir Bakış. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(2), 111.

BÖLÜM 27

Çocukluk Döneminde Eko-Kaygı: Gelişimsel Etkiler ve Baş Etme Stratejileri

Selim Tosun¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, ORCID: 0000-0003-4096-3998

1. GİRİŞ

İklim değışikliği, 21. yüzyılda insanlığın karşı karşıya kaldığı en kapsamlı ve ciddi küresel sağlık tehdidi olarak kabul edilmektedir (Flanagan, 2025). Antropolojik kaynaklı sera gazı emisyonlarının, özellikle sanayi devriminden bu yana kontrolsüz şekilde artması, küresel sıcaklıkların tehlikeli bir hızla yükselmesine ve gezegenin ekosistem dengesinin geri dönülemez şekilde bozulmasına yol açmıştır (Léger-Goodes ve ark., 2022; Demir Yıldız, 2025). Hükümetler Arası İklim Değişikliği Paneli raporları, küresel ısınmanın önümüzdeki 10-15 yıl içinde 1,5 derece sınırını aşacağını ve mevcut yörüngenin yüzyıl sonuna kadar dünyayı 3 dereceden fazla ısınmaya doğru sürüklediğini göstermektedir (Gonzalez ve ark., 2025; Léger-Goodes ve ark., 2023). Bu meteorolojik değışimler; şiddeti ve sıklığı artan sıcak dalgaları, kuraklıklar, orman yangınları, sel felaketleri ve biyolojik çeşitliliğin dramatik kaybıyla karakterize edilen bir "iklim krizi" tablosunu ortaya koymaktadır (Comoutos ve ark., 2025; Tseveni ve ark., 2023). Ancak bu kriz sadece çevresel bir yıkım değil, aynı zamanda çocuk sağlığı ve gelişimi için eş benzeri görülmemiş bir risk alanıdır (Gislason ve ark., 2021).

Günümüzde doğan bir çocuğun, 1960'larda doğan bir bireye kıyasla yaşam boyu yedi kat daha fazla aşırı sıcak hava dalgasına ve iki kat daha fazla orman yangınına maruz kalacağı tahmin edilmektedir (Niedzwiedz ve ark., 2025). Çocuklar, iklim krizine neden olan tarihsel süreçlerde en az paya sahip olmalarına rağmen, krizin sonuçlarını tüm yaşam seyirleri boyunca en ağır şekilde sırtlanmak zorunda kalacak gruptur (Gislason ve ark., 2021; Kılıç ve Koçoğlu-Tanyer, 2024). Bu durum, literatürde "nesiller arası iklim adaletsizliği" olarak tanımlanmakta ve çocukların hem fiziksel hem de ruhsal iyilik hallerini tehdit eden sistemik bir şiddet biçimi olarak değerlendirilmektedir (Gislason ve ark., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, iklim değışikliği kaynaklı küresel hastalık yükünün %88'i, beş yaş altı çocuklar tarafından taşınmaktadır (Gislason ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2007; Mercer, 2022). Aşırı sıcaklıklar ve hava kirliliği, pediatrik astım gibi kronik solunum yolu hastalıklarını tetiklemekte, enfeksiyon risklerini artırmakta ve yetersiz beslenme nedeniyle fiziksel büyüme süreçlerini sekteye uğratmaktadır (El-Sayed ve ark., 2025; Kılıç ve Koçoğlu-Tanyer, 2024). Ayrıca, iklim krizinin etkilerinin anne karnında başladığı, gebelik dönemindeki çevresel stresörlerin bebeklerin nörogelişimini ve fiziksel gelişimini etkileyebildiği bilinmektedir (Gislason ve ark., 2021; Pacheco, 2020).

Ayrıca çocuklar, nörolojik ve bilişsel gelişimlerinin en kritik aşamalarında da kronik ekolojik stresörlere maruz kalmaktadırlar (Demetriou ve ark., 2024). İklim değışikliğinin ruh sağlığı üzerindeki etkileri; doğrudan deneyimlenen afet travmaları, dolaylı sosyo-ekonomik bozulmalar ve en önemlisi, krizin

farkındalığından kaynaklanan dolaylı tepkiler üzerinden gerçekleşmektedir (Léger-Goodes ve ark., 2022). Bu bağlamda son yıllarda literatürde öne çıkan en temel kavram "eko-kaygı" (veya iklim anksiyetesi) olmuştur (Özmen Akalın, 2025; Léger-Goodes et al., 2022). Amerikan Psikoloji Derneği (APA) tarafından "çevresel felaketten duyulan kronik bir korku" olarak tanımlanan bu durum, çocuklarda sadece bir gelecek endişesi değil, aynı zamanda günlük işlevselliği bozan bir stres kaynağıdır (Brophy ve ark., 2023; Hickman, 2024). 10 ülkede 10.000 gençle yapılan geniş kapsamlı bir çalışma, çocukların ve gençlerin %75'inden fazlasının geleceği korkutucu bulunduğunu ve %56'sının insanlığın mahvolduğunu düşündüğünü ortaya koymuştur (Hickman, 2024; Gislason ve ark., 2021).

Çocukların eko-kaygıyı deneyimleme biçimi, gelişimsel basamaklarına göre farklılık göstermektedir. Okul öncesi dönemdeki çocuklar, iklim krizini genellikle hayvanların acı çekmesi veya doğanın "ölmesi" üzerinden somutlaştırırken; ergenlik dönemindeki bireyler daha soyut ve varoluşsal bir "geleceksizlik" hissi yaşamaktadırlar (Léger-Goodes ve ark., 2022; Hensler ve ark., 2025). Bilişsel olarak bu kriz, çocuklarda dünyanın artık güvenli bir yer olmadığı algısını yaratmakta ve bu durum Erikson'un gelişim kuramı çerçevesinde değerlendirildiğinde, sağlıklı bir kimlik inşası ve gelecek tasarımı için gerekli olan ontolojik güveni sarsmaktadır (Özmen Akalın, 2025; Léger-Goodes ve ark., 2023). Ayrıca, eko-kaygı kaynaklı uyku bozuklukları, kabuslar ve ruminasyonlar, beynin stres yanıt sistemini aşırı uyatarak prefrontal korteksin yürütücü işlevleri olan karar verme, planlama ve duygusal kontrol yetilerini olumsuz etkileyebilir (Özmen Akalın, 2025; Lopes, 2025; Provenzi ve ark., 2024).

Urie Bronfenbrenner'in Ekolojik Sistemler Kuramı, çocukların bu kriz karşısındaki konumunu anlamak için güçlü bir çerçeve sunar (El-Sayed ve ark., 2025; Demetriou ve ark., 2024). Mikro-sistem düzeyinde aile yapısı ve ebeveynlerin iklim tutumları, çocuğun krizle baş etme kapasitesini doğrudan etkiler (Léger-Goodes ve ark., 2023). Ebeveynlerin çocukların endişelerini geçersiz kılması veya suskun kalması, çocukta "tanınmayan yas" (disenfranchised grief) duygusuna yol açabilmektedir (Mercer, 2022; Gonzalez ve ark., 2025). Ekzo-sistem düzeyinde ise, sosyal medya ve dijital platformlar aracılığıyla sürekli pompalanan "kıyamet anlatıları", çocuklarda bilişsel aşırı yüklenme ve "eko-paralizi" (psikolojik donma) yaratabilmektedir (Gislason ve ark., 2021; Löfström ve ark., 2021). Makro-sistem düzeyinde ise hükümetlerin yetersiz müdahaleleri ve politik eylemsizlik, çocuklarda kendilerini koruması gereken yetişkin dünyası tarafından terk edilmişlik hissi yaratarak derin bir "ahlaki yaralanma" (moral injury) oluşturmaktadır (Hickman, 2024; Niedzwiedz ve ark., 2025).

Dolayısıyla, iklim krizi sadece çevresel bir değişiklik değil, çocukların içinde büyüdükleri ortamın da temelden sarsılmasıdır (Mercer, 2022). Çocukların bu sarsıntı karşısında verdikleri fiziksel ve ruhsal tepkiler, bizlerin gezegeni koruma ve onlara yaşanabilir bir gelecek sunma konusundaki etik sorumluluğumuzun önemini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda bu derleme çalışmada iklim krizinin çocuk gelişimi üzerindeki etkisinin incelenmesi ve bunlara yönelik baş etme stratejilerinin ele alınması amaçlanmaktadır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. İklim Değişikliği ve Ruh Sağlığı İlişkisi

İklim değişikliği, yalnızca ekosistemlerin fiziksel dengesini bozmakla kalmayıp, bireylerin ve toplulukların ruh sağlığı üzerinde de derin ve çok katmanlı etkiler yaratmaktadır (Özmen Akalın, 2025). Geleneksel olarak iklim tartışmalarında pasif gözlemciler olarak konumlandırılan çocuklar, aslında ekolojik yıkımın duygusal ve fiziksel yükünü en ağır hisseden sosyal gruplardan biridir (Gonzalez ve ark., 2025). Çocukların iklim değişikliğine karşı özgün kırılganlığı, onların hassas fizyolojik, bilişsel ve duygusal gelişim süreçleri ile doğrudan ilişkilidir, çocuklar henüz tam olarak olgunlaşmamış baş etme kaynaklarına sahip oldukları için çevresel stresörlere karşı yetişkinlerden daha savunmasızdırlar (Demetriou ve ark., 2024).

İklim krizinin ruh sağlığı üzerindeki etkileri; doğrudan, dolaylı ve ikincil travma olmak üzere üç şekilde gerçekleşebilmektedir (Léger-Goodes ve ark., 2022). Doğrudan etkiler, aşırı sıcak dalgaları, sel ve orman yangınları gibi akut hava olaylarının ardından gelişen travma sonrası stres bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi durumları kapsamaktadır (Gislason ve ark., 2021; Jalin ve ark., 2024). Dolaylı etkiler ise göç, gıda güvensizliği ve sosyal altyapının zarar görmesi gibi iklim değişikliğinin tetiklediği sosyo-ekonomik bozulmalar yoluyla ortaya çıkmaktadır (Gislason ve ark., 2021; Niedzwiedz ve ark., 2025). İkincil travma etkileri ise, herhangi bir doğrudan felaket deneyimi olmaksızın, yalnızca küresel çevresel yıkımın farkında olmaktan ve felaket haberlerine maruz kalmaktan kaynaklanan duygusal tepkileri ifade eder (Léger-Goodes ve ark., 2022).

2.2. Eko-Kaygı Tanımı ve Belirtileri

Eko-kaygı, çevresel yıkımdan duyulan kronik bir korku ve dünyanın ekolojik geleceğine yönelik yoğun bir endişe hali olarak tanımlanmaktadır (Özmen Akalın, 2025; Léger-Goodes ve ark., 2022). Amerikan Psikoloji Derneği (APA), bu kavramı "çevresel felaketlerden duyulan kronik bir korku" şeklinde formüle etmiştir (Özmen Akalın, 2025; Coffey ve ark., 2021). Eko-kaygı, tıbbi bir tanı veya patolojik bir bozukluk olmaktan ziyade, gezegensel bir kriz karşısında verilen rasyonel, sağlıklı ve adaptif bir tepki olarak kabul edilmektedir (Gonzalez ve ark., 2025; Jalin ve ark., 2024; Mercer, 2022). Ancak bu tepkinin şiddeti

arttığında, bireyin günlük işlevselliğini bozabilecek kadar yoğun olabilmektedir (Comoutos ve ark., 2025).

Eko-kaygı belirtileri çok boyutlu bir yapıda kendini göstermektedir ve temel olarak dört ana boyutta incelenmektedir (Comoutos ve ark., 2025; El-Sayed ve ark., 2025):

1. **Duygusal Belirtiler:** Korku, üzüntü, öfke, çaresizlik ve suçluluk gibi yoğun negatif duygulardır (El-Sayed ve ark., 2025; Léger-Goodes ve ark., 2022). Çocuklar özellikle doğanın "ölmesi" ve hayvanların acı çekmesi karşısında derin bir empati ve keder hissetmektedirler (Léger-Goodes ve ark., 2023).
2. **Bilişsel Belirtiler:** Ruminasyon davranışını tetikleyerek iklim krizi hakkında sürekli, tekrarlayan, durdurulamayan düşünceler ve kontrol edilemeyen endişe ile beynin stres yanıt sistemini aşırı uyarıp yürütücü işlevler olan karar verme, planlama ve duygusal kontrol yetilerini olumsuz etkileyebilir (Özmen Akalın, 2025; Lopes, 2025; Provenzi ve ark., 2024). Bazı çocuklarda bu durum, dünyanın sonuna dair kıyamet senaryoları ve obsesif bilgi arama davranışı şeklinde tezahür edebilir (Hickman, 2024; Jalin ve ark., 2024).
3. **Davranışsal Belirtiler:** Kaçınma, huzursuzluk ve günlük görevlerin yerine getirilmesinde zorlanmadır (El-Sayed ve ark., 2025). Ayrıca çocuklarda tek başına dünyayı kurtarma sorumluluğunu üstlenme gibi aşırı yüklü eylemsellikler de görülebilir (Léger-Goodes ve ark., 2023).
4. **Somatik ve Fonksiyonel Belirtiler:** Eko-kaygıya bağlı olarak gelişen uyku problemleri, kabuslar, iştah değişiklikleri ve midede düğümlenme gibi psikosomatik şikayetleri içerir (Jalin ve ark., 2024; Lopes, 2025; Provenzi ve ark., 2024). İtalya'da yapılan bir araştırma, çocukların yaklaşık %40'ının iklim düşünceleri nedeniyle uyku zorluğu çektiğini ortaya koymuştur (Provenzi ve ark., 2024).

Eko-kaygı, bir spektrum üzerinde değerlendirilmelidir: Bir uçta bireyi sürdürülebilir davranışlara ve aktivizme yönelten "motive edici/yapıcı kaygı", diğer uçta ise "paralize edici/yıkıcı kaygı" yer almaktadır (Léger-Goodes ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2023).

2.3. İlgili Kavramlar

Eko-kaygı kavramına eşlik eden ve ekolojik krizin ruhsal etkilerini detaylandıran bir dizi özgün terim literatürde yer almaktadır. Bu kavramlar, bireyin çevresiyle kurduğu duygusal ve varoluşsal bağın bozulmasını tasvir eder:

- **Eko-Yas (Ecological Grief / Ecological Sorrow):** Mevcut veya gelecekte beklenen ekolojik kayıplar (türlerin yok olması,

ekosistemlerin ölümü) karşısında hissedilen derin keder sürecidir (Benoit ve ark., 2022; Kara, 2022; Cunsolo ve ark., 2020) bu yasın meşru bir tepki olduğunu belirtirken, çocukların bu kederinin yetişkinler tarafından onaylanmaması durumunda tanınmayan yas yaşanabileceğine dikkat çekilmektedir (Gonzalez ve ark., 2025; Kara, 2022).

- **Eko-paralizi (Eco-paralysis):** Çevresel felaketlerin büyüklüğü karşısında hissedilen yoğun çaresizliğin, bireyi eyleme geçmekten alıkoyarak zihinsel bir kilitlenmeye veya donmaya (freeze response) sürüklemesidir (Özmen Akalın, 2025; Kara, 2022; Löfström ve ark., 2021). Bu durumda çocuk, sorunun çok büyük, kendi çabalarının ise çok anlamsız olduğu inancıyla eylemsizliğe düşebilir (Kara, 2022).
- **Solastalji:** Bireyin halen evindeyken, çevresindeki tanıdık ekosistemin bozulması nedeniyle hissettiği "ev özlemi" veya yerle kurulan bağın sarsılmasıdır. Nostaljinin aksine, solastalji, insanların doğrudan ev ortamlarıyla bağlantılı oldukları sırada çevresel değişikliklerin etkisiyle ortaya çıkan sıkıntıdır (Albrecht ve ark., 2007).
- **Eko-Öfke (Eco-Anger):** Özellikle siyasi otoritelerin iklim krizi karşısındaki eylemsizliğine yönelik hissedilen moral ve politik bir öfkedir (Kara, 2022; Tseveni ve ark., 2023). Eko-öfke, eko-kaygıdan farklı olarak, daha yüksek bir öz-yeterlik hissiyle birleştğinde kolektif pro-iklim davranışları için güçlü bir motivasyon kaynağı olabilmektedir (Coffey ve ark., 2021).
- **Ahlaki Yaralanma (Moral Injury):** Çocukların, kendilerini koruması gereken yetişkinler ve kurumlar tarafından ihanete uğradıklarını ve terk edildiklerini hissetmeleri sonucunda yaşadıkları derin psikolojik ve etik yaralanmadır (Hickman, 2024; Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024). Bu durum, önceki nesillerin hatasını düzeltme yükümlülüğünün çocukların omuzlarına bırakılmasıyla daha da ağırlaşmaktadır (Léger-Goodes ve ark., 2023; Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024).
- **Eko-Suçluluk (Eco-Guilt):** Bireyin çevresel yıkımdaki kendi payına (örneğin tüketim alışkanlıklarına) odaklanması sonucu hissettiği ahlaki baskıdır (Kara, 2022; Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024). Çocuklarda suçluluk yerine daha çok sorumluluk ve umut potansiyeli ön plandadır (Léger-Goodes ve ark., 2023).

Özetle, çocuklarda eko-kaygı ve ilgili kavramlar, sadece bireysel bir duygu durumu değil, içinde büyüdükleri ekosistem ile kurdukları derin bağın sarsılmasına verilen bir cevaptır (Mercer, 2022).

3. EKO-KAYGININ ÇOCUK GELİŞİM ALANLARINA YANSIMALARI

İklim değişikliği ve biyolojik çeşitliliğin kaybı ile karakterize edilen ekolojik kriz, çocukların yalnızca fiziksel çevresini değil, aynı zamanda gelişimlerini de derinden sarsmaktadır (Gislason ve ark., 2021). Çocuklar, fizyolojik ve nörolojik açıdan hassas bir "kritik dönem" içinde bulundukları için yetişkinlere oranla çevresel stresörlere karşı çok daha savunmasızdırlar (Demetriou ve ark., 2024). Günümüzde çocuklar, henüz bilişsel olarak tam kapasiteyle anlamlandıramadıkları bir "küresel felaket anlatısı" içinde büyümektedirler (Léger-Goodes ve ark., 2022). Bu durum, çocuk gelişiminin temel taşları olan fiziksel sağlık, bilişsel süreçler ve sosyo-duygusal denge üzerinde çok boyutlu negatif yansımalar oluşturmaktadır (Hickman, 2024; Özmen Akalın, 2025).

3.1. Fiziksel Gelişim ve Sağlık

Eko-kaygının çocuk üzerindeki ilk ve en somut yansımaları fiziksel sağlık alanında izlenmektedir. Duygusal stresin bedenselleşmesi (somatizasyon), çocuklarda özellikle sindirim ve sinir sistemi üzerinden kendini göstermektedir (Jalin ve ark., 2024). Araştırmalar, eko-kaygı yaşayan çocukların "midede düğümlenme" hissi, açıklanamayan karın ağrıları, baş ağrıları ve kas gerginliği gibi psikosomatik şikayetler bildirdiklerini ortaya koymaktadır (Jalin ve ark., 2024; Öner ve ark., 2025). Bu belirtiler, çocuğun otonom sinir sisteminin sürekli bir "tehdit algısı" altında olduğunu ve vücudun kronik bir stres yanıtı verdiğini doğrulamaktadır (Özmen Akalın, 2025). Searle ve Gow, (2010)'a göre, iklim değişikliğine yönelik bu tepki rasyonel bir kaygı olsa da, süregelen fiziksel gerginlik çocuğun genel iyilik haline zarar vermektedir.

Uyku sağlığı, çocuklarda nörolojik ve bağışıklık sisteminin korunması için en kritik "koruyucu" olarak kabul edilirken, eko-kaygı bu alanı doğrudan sabote etmektedir (Lopes, 2025). Literatürde "iklim kaynaklı uyku erozyonu" olarak adlandırılan fenomen, artan gece sıcaklıklarının yanı sıra, çocukların iklim krizine dair tekrarlayan düşünceleri ve kâbusları nedeniyle uyku kalitesinin düşmesini ifade etmektedir (Lopes, 2025). İtalya'da yapılan bir ulusal araştırma, çocukların yaklaşık %40'ının iklim düşünceleri nedeniyle uyku zorluğu çektiğini ve yaklaşık %39'unun iklim temalı kâbuslar gördüğünü göstermiştir (Provenzi ve ark., 2024). Bu kâbuslar genellikle "dünyanın yanması," "açlık" veya "evcil hayvanların kaybedilmesi" gibi hayatta kalma temalarını içermekte ve çocuklar tarafından adeta bir "işkence" olarak tanımlanmaktadır (Provenzi ve ark., 2024; Hickman, 2024). Yetersiz uyku, büyüme hormonunun salınımını bozarak çocuğun fiziksel büyüme potansiyelini ve sinaptik plastisitesini riske atmaktadır (Lopes, 2025).

Ayrıca, eko-kaygının tetiklediği kronik stres, bağışıklık sistemini baskılayarak mevcut kronik hastalıkların yönetimini güçleştirmektedir. Özellikle pediatrik astım hastalarında, çevresel kirlilik farkındalığı ve geleceğe dair duyulan korku,

astım kontrolünün zayıflamasıyla doğrudan ilişkilendirilmiştir. Mısırlı astımlı çocuklarla yapılan bir çalışma, eko-kaygı seviyesi arttıkça astım ataklarının sıklığının arttığını ve tedavi uyumunun bozulduğunu saptamıştır (El-Sayed ve ark., 2025).

3.2. Bilişsel Gelişim

Bilişsel gelişim perspektifinden bakıldığında, eko-kaygı çocukların bilgi işleme süreçlerini ve yürütücü işlevlerini sekteye uğratmaktadır. İklim krizinin yarattığı kronik stres beyinde sürekli yüksek **kortizol** seviyelerine neden olmaktadır (Gislason ve ark., 2021; Özmen Akalın, 2025). Arnsten, 2009'a göre bu durum, yüksek bilişsel işlevlerden sorumlu olan **prefrontal korteksin** çalışmasını olumsuz etkilemekte; çocukların karar verme, planlama, hedef belirleme ve dikkatini sürdürme becerilerine zarar vermektedir (Akt. Özmen Akalın, 2025).

Geleceğe dair duyulan derin belirsizlik, çocukların akademik motivasyonuna ve gelecek beklentilerine de zarar vermektedir. Birçok çocuk, dünyanın yaşanmaz bir yer haline geleceği inancıyla "Neden ders çalışmalıyım ki? Zaten bir geleceğimiz yoksa diplomaların ne anlamı var?" gibi varoluşsal sorgulamalar içine girmektedir (Hickman, 2024; Benoit ve ark., 2022). Bu durum, Erikson'ın gelişim kuramı çerçevesinde değerlendirildiğinde, sağlıklı bir kimlik inşası için gerekli olan "başarıya karşı aşağılık duygusu" sürecinde çocukları bir "eylemsizlik" veya "donma" (eco-paralysis) tepkisine sürüklemektedir (Özmen Akalın, 2025). Çocukların sürekli olarak felaket içerikli dijital verilere maruz kalması (doomscrolling), zihinsel bir yorgunluk yaratarak öğrenme kapasitelerini düşürmekte ve akademik odaklanmayı imkânsız hale getirmektedir (Özmen Akalın, 2025; Hensler ve ark., 2025).

3.3. Sosyal ve Duygusal Gelişim

Eko-kaygının en yıkıcı etkileri çocuğun sosyal ve duygusal dünyasında gözlemlenmektedir. Çocuklar, ekolojik yıkım karşısında yoğun bir korku, çaresizlik, öfke ve suçluluk hissetmektedirler (Hickman, 2024; Brophy ve ark., 2023). Cunsolo ve ark., (2020) tarafından tanımlanan "ekolojik yas," çocukların sadece kendi gelecekleri için değil, aynı zamanda hayvanların ve doğal yaşamın "ölmesi" karşısında yaşadıkları derin bir yas halini temsil etmektedir. Bu duyguların yoğunluğu, çocuğun öz-yeterlik inancını kırarak sosyal geri çekilmeye veya izolasyona yol açabilmektedir (Jalin ve ark., 2024; Ngo, 2025).

Sosyal gelişim açısından en dikkat çekici sonuç, çocukların yetişkin figürlerine ve otoriteye karşı duydukları derin güven kaybıdır. Çocuklar, kendilerini koruması gereken ebeveynlerin, öğretmenlerin ve hükümetlerin iklim krizi karşısındaki eylemsizliğini bir "ihanet" olarak algılamaktadırlar (Hickman, 2024). Weintrobe, (2021)'in belirttiği üzere bu durum, çocuklarda telafisi güç bir "ahlaki yaralanma" (moral injury) yaratmaktadır (Akt. Hickman, 2024).

Yetişkinlerin çocukların korkularını "küçümsemesi" bu güven bunalımını tetikleyerek kuşaklar arası çatışmayı derinleştirmektedir (Benoit ve ark., 2022; Gonzalez ve ark., 2025). Pihkala, (2024)'e göre, çocukların kederinin yetişkinler tarafından geçerli kılınmaması "tanınmayan yas" durumuna yol açarak yalnızlık hissini artırmaktadır.

Akran ilişkilerinde ise eko-kaygı hem bir çatışma hem de bir dayanışma unsuru olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı çocuklar, çevre konusunda duyarsız olan akranlarıyla ilişkilerini sonlandırmayı seçerken, bazıları kolektif aktivizm yoluyla bir aidiyet ve güçlenme alanı bulmaktadır (Hickman, 2024; Özmen Akalın, 2025).

Sonuç olarak, eko-kaygı çocuk gelişiminin tüm alanlarını birbirine bağlı bir ağ gibi etkilemektedir. Çocuğun bozulan uykusu bilişsel odaklanmasını engellemekte; akademik başarısızlık hissi duygusal stresini artırmakta; yetişkinlere duyulan güvensizlik ise sosyal adaptasyonunu bozmaktadır (Gislason ve ark., 2021; Demetriou ve ark., 2024). Çocuk gelişimciler ve sağlıklı çalışanları, fiziksel şikayetlerle veya davranış sorunlarıyla başvuran çocuklarda ekolojik endişelerin de bir kaynak olabileceğini rasyonel bir çerçevede değerlendirmelidir (Provenzi ve ark., 2024; Mallet ve Vignoli, 2025).

4. KORUYUCU FAKTÖRLER VE BAŞ ETME STRATEJİLERİ

İklim krizinin çocuklar üzerindeki etkileri, yalnızca çevresel bir tehdit değil, aynı zamanda biyopsikososyal bir sarsıntı olarak değerlendirilmelidir (Demetriou ve ark., 2024). Çocukların bu küresel belirsizlikle başa çıkabilmeleri, gelişimsel kapasitelerini destekleyen koruyucu faktörlerin varlığına ve adaptif stratejilerin geliştirilmesine bağlıdır. Literatür, eko-kaygıyı bir hastalık olarak değil, gerçek bir tehdide verilen sağlıklı bir tepki olarak konumlandırmaktadır. Bu bağlamda, stratejilerin temel amacı kaygıyı tamamen ortadan kaldırmak değil, onu yapıcı bir enerjiye ve dirençliliğe dönüştürmektir (Gonzalez ve ark., 2025). Çocukların iyilik halini korumak için mikro-sistemden (aile) makro-sisteme (toplum) uzanan bütüncül bir yaklaşım şarttır (Demetriou ve ark., 2024).

4.1. Ailenin Rolü

Aile, çocuğun ekolojik krizle karşılaştığı ilk savunma hattını oluşturur ve bakım verenlerle kurulan güvenli bağ, çevresel belirsizliklere karşı en temel tampon mekanizmadır (Ngo, 2025). Bazı ebeveynler, çocuklarını koruma içgüdüsüyle bu gibi kaygı verici konuları açmaktan kaçınsa da, bu sessizlik çocukların kendi korkularıyla yalnız kalmalarına neden olabilir (Gonzalez ve ark., 2025; Léger-Goodes ve ark., 2023; Pihkala, 2024). Araştırmalar, çocukların aslında bu konuda derin kaygılar taşıdığını ve ebeveynlerinden onay beklediklerini göstermektedir (Léger-Goodes ve ark., 2023). Ebeveynlerin çocuklarının endişelerini ciddiye alması, onları susturmak yerine duygularını

onaylaması, psikolojik dayanıklılığın inşasında kritik bir adımdır (Léger-Goodes ve ark., 2022; Hickman ve ark., 2021).

Ebeveynlerin kendi eko-kaygılarını işlemiş olmaları, çocuklarına daha sağlıklı bir rehberlik sunmalarını sağlar (Gonzalez ve ark., 2025; Léger-Goodes ve ark., 2023). Bu noktada ebeveynler, dürüst ve yaşa uygun bilgiler sağlamalıdır (Benoit ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022). Ayrıca, ebeveynlerin evde sürdürülebilir yaşam pratiklerini benimseyerek rol model olmaları, çocukların belirsizlik karşısında bir kontrol ve öz yeterlik duygusu geliştirmelerine yardımcı olur (Benoit ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2023). Özellikle psikosomatik yansımaları olan durumlarda, aile içi stresin yönetilmesi ve ebeveynlerin çevresel sağlık okuryazarlığının artması, çocuğun fiziksel sağlığını doğrudan iyileştiren bir faktördür (El-Sayed ve ark., 2025).

4.2. Okul ve Eğitimcilerin Rolü

Okullar, çocukların bilişsel ve duygusal gelişimleri için en önemli kamusal alanlardır. Eğitimcilerin görevi sadece teorik bilgi aktarmak değil, aynı zamanda çocukların kendilerini ifade edebilecekleri güvenli alanlar yaratmaktır (Eklöf ve Klöckner, 2025). Geleneksel eğitim modellerindeki felaket odaklı yaklaşım çocuklarda "öğrenilmiş çaresizlik" veya "eko-paralizi"ye yol açabilir (Eklöf ve Klöckner, 2025; Löfström ve ark., 2021; Nagel, 2005). Bunun yerine, çocukların merak duygusunu besleyen ve onları çözümün bir parçası yapan pedagojik modeller benimsenmelidir (Flanagan, 2025; Léger-Goodes ve ark., 2022; Sobel, 2007).

Eko-kaygının yoğunluğunu azaltan en güçlü koruyucu faktörlerden biri **doğa ile temastır** (Gonzalez ve ark., 2025; Gienger ve ark., 2024). Çocukların doğayı sadece korunması gereken bir nesne olarak değil, parçası oldukları bir yer olarak deneyimlemeleri sağlanmalıdır (Mercer, 2022). Doğa temelli sanat terapisi uygulamaları, çocukların kelimelerle ifade edemediği karmaşık korkularını sembolize etmelerine ve doğadan bir terapist gibi fayda görmelerine olanak tanır (Wardle, 2025; Berger, 2006). Benzer şekilde, eko-farkındalık aktiviteleri; çocukların duysal olarak doğaya bağlanmasını, sakinleşmesini ve endişelerini "merak" duygusuna dönüştürmesini destekler (Flanagan, 2025).

Ekolojik oyun kampları gibi oyun tabanlı ve deneyimsel öğrenme yaklaşımları, soyut ve korkutucu olan iklim krizini somutlaştırarak çocuklara müdahale edebilecekleri bir alan sunar (Demir Yıldız, 2025). Bu tür uygulamalar, çocukların iklim dostu davranışlarını artırırken kaygı seviyelerini düşürür ve umutlarını besler (Demir Yıldız, 2025). Eğitimciler, çocuklara tek başlarına dünyayı kurtarma sorumluluğunu yüklemekten, onların gelişimsel düzeylerine uygun "küçük ama anlamlı" eylemleri teşvik etmelidir (Benoit ve ark., 2022; Léger-Goodes ve ark., 2022).

4.3. Aktivizm ve Sürdürülebilir Yaşam Pratikleri

Çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca hissedilen çaresizlik hissinin en etkili panzehiri, bireysel kaygının kolektif bir eyleme dönüştürülmesidir (Gonzalez ve ark., 2025; Özmen Akalın, 2025; Clayton ve Karazsia, 2020). Bireysel düzeyde kalan sorumluluk duygusu genellikle suçluluk ve tükenmişliğe yol açarken, kolektif eylem bireye aidiyet hissi ve sosyal destek sağlar (Brophy ve ark., 2023; Eklöf ve Klöckner, 2025; Vestergren ve ark., 2018). Aktivizm, sadece politik bir duruş değil, aynı zamanda genç bireyler için kimlik inşası destekleyen ve psikolojik dayanıklılığı pekiştiren bir gelişimsel araçtır (Özmen Akalın, 2025; Ngo, 2025).

Psikolojik dayanıklılığı artıran bir diğer unsur, radikal umut kavramıdır. Bu, yaşanan yıkımı inkar etmeden, belirsizliğin içindeki dönüştürücü potansiyeli görmeyi ve daha sürdürülebilir bir gelecek için hayal kurma cesaretini ifade eder (Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024; Lear, 2006). Çocuklar, çevreleri üzerinde etkiye bulunabildiklerini hissettiklerinde (öz-yeterlik), eko-kaygı onları felç etmek yerine adaptif bir motivasyon kaynağına dönüşür (Löfström ve ark., 2021; Ojala, 2012). Örneğin, günlük yaşamda bisiklet kullanımı gibi sıradan pratikler bile, çocuğun kendini değişimin bir parçası olarak görmesini sağlayarak umut duygusunu pekiştirebilir (Wild ve Woodward, 2021).

Fiziksel aktivitenin de eko-kaygı üzerinde biyolojik bir koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite, kortizol gibi stres hormonlarını azaltarak ve dopamin/serotonin salınımını artırarak çocuğun duygusal düzenleme kapasitesini güçlendirir ve çevresel felaketler sonrası gelişen kaygıyı hafifletir (Comoutos ve ark., 2025). Son olarak, gençlerin gelecekteki mesleki tercihlerini dünyayı koruma ekseninde şekillendirmeleri, eko-kaygıyı bir "gözleme kulesi" işlevi görerek yaşam amaçlarına entegre etmelerini sağlar (Mallet ve Vignoli, 2025).

Özetle, eko-kaygıyla baş etmede en temel strateji; çocuğun sesini merkeze almak, duygularını geçerli kılmak ve onu izole bir kurban konumundan çıkartıp, doğayla ve akranlarıyla bağ kuran, etkin bir özne haline getirmektir (Gonzalez ve ark., 2025; Léger-Goodes ve ark., 2022). Bu süreçte yetişkinlerin görevi, çocukların omuzlarındaki yükü paylaşmak ve onlara sadece hayatta kalacakları değil, serpilebilecekleri bir dünya vaadini eylemleriyle kanıtlamaktır (Léger-Goodes ve ark., 2022; Mercer, 2022).

5. SONUÇ

Çocukluk dönemi, bireyin fizyolojik, bilişsel ve duygusal temellerinin atıldığı en hassas evreyi temsil etmektedir ve günümüzde bu evre, iklim krizinin yarattığı çok katmanlı tehditlerin gölgesinde şekillenmektedir (Demetriou ve ark., 2024; Gislason ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, eko-kaygının çocuklarda basit bir endişe halinin ötesine geçerek, gelişimsel bir kriz niteliği taşıdığını ve "yavaş

şiddet" (slow violence) olarak tanımlanan uzun süreli bir çevresel travma biçimine dönüştüğünü kanıtlamaktadır (Mercer, 2022; Nixon, 2011). Çocuklar, henüz tam olarak olgunlaşmamış baş etme kaynaklarına sahip oldukları için çevresel stresörlere karşı biyolojik ve psikolojik olarak yetişkinlerden çok daha savunmasızdırlar (Demetriou ve ark., 2024; Ahdoot ve ark., 2015).

Genel bir değerlendirme yapıldığında, eko-kaygının gerçek ve devasa bir küresel tehdide karşı verilen rasyonel ve sağlıklı bir tepki olduğu vurgulanmalıdır (Gonzalez ve ark., 2025; Jalin ve ark., 2024; Mercer, 2022). Bu bağlamda, çocukların ekolojik kaygılarını susturmak yerine, bu duyguları "bedenleşmiş, çok boyutlu bir deneyim" ve ahlaki bir uyanış olarak kabul etmek, müdahale stratejilerinin başlangıç noktası olmalıdır (Gonzalez ve ark., 2025; Mercer, 2024).

Buna ek olarak, karın ağrısı, baş ağrısı veya uyku bozukluğu gibi şikayetlerle başvuran çocuklarda çevresel endişelerin de bir kaynak olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Öner ve ark., 2025). Fiziksel aktivitenin kortizol seviyelerini düşürerek duygusal düzenlemeyi desteklediği gerçeğinden hareketle, düzenli egzersiz programları eko-kaygıyla mücadelede biyolojik bir reçete olarak sunulmalıdır (Comoutos ve ark., 2025).

Doğa ile kurulan temasın eko-kaygıyı hafiflettiği bilinmektedir; bu nedenle okullarda "doğa tabanlı sanat terapisi", "çocuklar için felsefe" ve "açık alan oyunları" gibi disiplinlerarası yaklaşımlar müfredata entegre edilmelidir (Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024; Wardle, 2025). Bu uygulamalar, çocukların kelimelerle ifade edemediği karmaşık korkularını sembolize etmelerine yardımcı olurken, doğanın iyileştirici gücünden de faydalanmayı sağlamaktadır (Wardle, 2025).

Toplumsal ve politik düzeyde, eko-kaygının sorumluluğunu çocukların omuzlarına yükleyen bireyseli yaklaşımlar terk edilmelidir. Çocuklar, krizin müsebbibi olmadıkları halde sonuçlarını en ağır şekilde sırtlanmaktadır (Demetriou ve ark., 2024). Bu nedenle, kurumsal ve hükümet düzeyinde radikal ve şeffaf adımların atılması, çocukların bozulan güven duygusunu onaracak en etkili "tedavi" biçimidir (Hickman, 2024). Politika yapıcılara yönelik çıkarımlar; karar alma mekanizmalarına çocukların sesini dahil etmeyi, iklim adaletini bir çocuk hakkı olarak tanımlamayı ve nesiller arası hakkaniyeti gözeten yasal düzenlemeleri hayata geçirmeyi kapsamalıdır (Niedzwiedz ve ark., 2025; Tsevreni ve ark., 2023). Gençlerin aktivizm yoluyla kurduğu kolektif bağlar desteklenmeli, zira bireysel çaresizliğin en güçlü panzehiri toplumsal dayanışma ve eylemselliktir (Özmen Akalın, 2025; Gonzalez ve ark., 2025).

Sonuç olarak, çocuklarda eko-kaygı yönetimi; savunmacı inkar ile felç edici umutsuzluk arasında sıkışmış bir kuşağı, "radikal umut" ve anlam odaklı eylemlere yönlendirme sürecidir (Malboeuf-Hurtubise ve ark., 2024). Gelecekte yapılacak araştırmalar, çocukların deneyimlerine ve farklı sosyokültürel bağlamlardaki dayanıklılık faktörlerine odaklanarak literatürdeki boşlukları

doldurulmalıdır (Tsevreni ve ark., 2023). Çocukların yaşadığı varoluşsal sancı, insanlığın bir bütün olarak içine düştüğü ekolojik krizin bir aynasıdır; dolayısıyla bu sancıyı iyileştirmek, sadece çocukları güçlendirmekle değil, içinde büyüdükleri ekosistemi adaletle ve sevgiyle yeniden inşa etmekle mümkün olacaktır (Mercer, 2022). Çocukların fiziksel ve ruhsal sağlığı, bizlerin gezegeni ne kadar ciddiyetle savunduğumuza doğrudan bağlıdır.

KAYNAKÇA

- Albrecht, G., Sartore, G. M., Connor, L., Higginbotham, N., Freeman, S., Kelly, B., Stain, H., Tonna, A., & Pollard, G. (2007). Solastalgia: the distress caused by environmental change. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 15 Suppl 1, S95–S98. <https://doi.org/10.1080/10398560701701288>
- Benoit, L., Thomas, I., & Martin, A. (2022). Review: Ecological awareness, anxiety, and actions among youth and their parents – a qualitative study of newspaper narratives. *Child and Adolescent Mental Health*, 27(1), 47-58. <https://doi.org/10.1111/camh.12514>
- Berger, R. (2006). Beyond words: Nature-therapy in action. *Journal of Critical Psychology Counselling and Psychotherapy*, 6(4), 195.
- Brophy, H., Olson, J., & Paul, P. (2023). Eco-anxiety in youth: An integrative literature review. *International Journal of Mental Health Nursing*, 32(3), 633-661. <https://doi.org/10.1111/inm.13099>
- Coffey, Y., Bhullar, N., Durkin, J., Islam, M. S., & Usher, K. (2021). Understanding Eco-anxiety: A Systematic Scoping Review of Current Literature and Identified Knowledge Gaps. *The Journal of Climate Change and Health*, 3, 100047. <https://doi.org/10.1016/j.joclim.2021.100047>
- Comoutos, N., Karamitrou, A., Krommidas, C., Morres, I. D., Violatzi, A., Dimitriou, E., Hassandra, M., Papaioannou, A., & Theodorakis, Y. (2025). Exploring the relationship between physical activity, flood experience, eco-anxiety, and youth well-being in a changing climate. *Scientific Reports*, 15(1), 38713. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23046-3>
- Cunsolo, A., Harper, S. L., Minor, K., Hayes, K., Williams, K. G., & Howard, C. (2020). Ecological grief and anxiety: the start of a healthy response to climate change?. *The Lancet Planetary Health*, 4(7), e261-e263.. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30144-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30144-3)
- Demetriou, K., Rana, S. S. J. B., & Williams, J. (2024). Measures of Children’s concerns and attitudes in relation to environmental crises: A systematic review. *Journal of Environmental Psychology*, 99, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2024.102433>
- Demir Yıldız, C. (2025). Raising Climate Heroes: Ecological Game Camp—A Mixed-Methods Study on Experiential Climate Education in

- Children and Adults. *Sustainability*, 17(17), 8043. <https://doi.org/10.3390/su17178043>
- Eklöf, B., & Klöckner, C. A. (2025). Helping young people cope with eco-anxiety: A qualitative intervention study. *Environmental Education Research*, 1-19. <https://doi.org/10.1080/13504622.2025.2542264>
- El-Sayed, M. M., Al-Hrinat, J., Aldirawi, A., Hamzaa, H. G., Alkubati, S. A., Mohammed, F. A., Hendi, A., Elrefaey, S. R. I., & Shalabi, H. S. M. (2025). Climate change-induced eco-anxiety and asthma control in pediatric patients: A cross-sectional nursing study. *Journal of Pediatric Nursing*, 85, 285-293. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2025.08.009>
- Flanagan, L. (2025). From worry to wonder: Supporting young children's eco-emotions through mindfulness activities. *Contemporary Issues in Early Childhood*, 14639491251395397. <https://doi.org/10.1177/14639491251395397>
- Gienger, A., Nursey-Bray, M., Rodger, D., Szorenyi, A., Weinstein, P., Hanson-Easey, S., Fordham, D., Lemieux, D., Hill, C., & Yoneyama, S. (2024). Responsible environmental education in the Anthropocene: Understanding and responding to young people's experiences of nature disconnection, eco-anxiety and ontological insecurity. *Environmental Education Research*, 30(9), 1619-1649. <https://doi.org/10.1080/13504622.2024.2367022>
- Gislason, M. K., Kennedy, A. M., & Witham, S. M. (2021). The Interplay between Social and Ecological Determinants of Mental Health for Children and Youth in the Climate Crisis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4573. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094573>
- Gonzalez, V. D. C. C., Donkers, J., & Hunt, M. (2025). Children, young people, and eco-anxiety: A critical social work practice note. *Aotearoa New Zealand Social Work*, 37(3), 118-123. <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.T2025111900013990679006796>
- Hensler, I. I., Patel, K., Michalek, J., Ritchie, C., Van Loggerenberg, F., Ougrin, D., & Lau, J. Y. F. (2025). Eco-anxiety, knowledge and action in primary school-aged children in East London. *BMJ Paediatrics Open*, 9(1), e003324. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2025-003324>

- Hickman, C. (2024). Eco-Anxiety in Children and Young People – A Rational Response, Irreconcilable Despair, or Both? *The Psychoanalytic Study of the Child*, 77(1), 356-368. <https://doi.org/10.1080/00797308.2023.2287381>
- Hickman, C., Marks, E., Pihkala, P., Clayton, S., Lewandowski, R. E., Mayall, E. E., et al. (2021). Climate anxiety in children and young people and their beliefs about government responses to climate change: a global survey. *Lancet Planetary Health* 5, e863–e873. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00278-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00278-3)
- Jalin, H., Chandes, C., Congard, A., & Boudoukha, A.-H. (2024). Appréhender l'éco-anxiété: Une approche clinique et phénoménologique. *Psychologie Française*, 69(1), 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2022.03.003>
- Kara, Y. (2022). Ekolojik kriz ve anksiyete: yeni bir kavram olarak eko-anksiyete. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 24(2), 891-908. <https://doi.org/10.16953/deusosbil.1108240>
- Kılıç, L. S., & Kocoglu Tanyer, D. (2024). Kadınların Ekolojik Kaygıları ve Çocukları Hakkındaki Gelecek Endişeleri: Küresel Problemlerin Sonuçları mı? *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 6(3), 123-132. <https://doi.org/10.54061/jphn.1504944>
- Léger-Goodes, T., Malboeuf-Hurtubise, C., Hurtubise, K., Simons, K., Boucher, A., Paradis, P.-O., Herba, C. M., Camden, C., & Gagnéux, M. (2023). How children make sense of climate change: A descriptive qualitative study of eco-anxiety in parent-child dyads. *PLOS ONE*, 18(4), e0284774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284774>
- Léger-Goodes, T., Malboeuf-Hurtubise, C., Mastine, T., Gagnéux, M., Paradis, P.-O., & Camden, C. (2022). Eco-anxiety in children: A scoping review of the mental health impacts of the awareness of climate change. *Frontiers in Psychology*, 13, 872544. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.872544>
- Lopes, M. C. (2025). Climate change and its impact on children and adolescents sleep. *Jornal de Pediatria*, 101, S40-S47. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.10.009>
- Löfström, E., Richter, I., & Nesvold, I. H. (2021). Disruptive Communication as a Means to Engage Children in Solving Environmental Challenges: A Case Study on Plastic Pollution. *Frontiers in Psychology*, 12, 635448. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.635448>

- Malboeuf-Hurtubise, C., Léger-Goodes, T., Herba, C. M., Bélanger, N., Smith, J., & Marks, E. (2024). Meaning making and fostering radical hope: Applying positive psychology to eco-anxiety research in youth. *Frontiers in Child and Adolescent Psychiatry*, 3, 1296446. <https://doi.org/10.3389/frcha.2024.1296446>
- Mallet, P., & Vignoli, E. (2025). Two Emotional Roots of Youths' Earth-Friendly Career Aspirations: Eco-Anxiety and Empathy Toward Animals. *Journal of Career Development*, 52(6), 696-718. <https://doi.org/10.1177/08948453251382178>
- Mercer, J. A. (2022). Children and Climate Anxiety: An Ecofeminist Practical Theological Perspective. *Religions*, 13(4), 302. <https://doi.org/10.3390/rel13040302>
- Nagel, M. (2005). Constructing apathy: how environmentalism and environmental education may be fostering "learned hopelessness" in children. *Aust. J. Environ. Educ.* 21, 71–80. <https://doi.org/10.1017/S0814062600000963>
- Ngo, Q. D.-A. (2025). Preventing eco-anxiety in orphans: The potential impact of social worker-child bonding. *Applied Network Science*, 10(1), 9. <https://doi.org/10.1007/s41109-025-00700-3>
- Niedzwiedz, C. L., Kankawale, S. M., & Katikireddi, S. V. (2025). A systematic review of social, political and geographic factors associated with eco-anxiety in children and young people. *Nature Mental Health*, 3(12), 1579-1615. <https://doi.org/10.1038/s44220-025-00550-z>
- Nixon, R. (2011). *Slow Violence and the Environmentalism of the Poor*. Harvard University Press.
- Öner, H., Uslu, Ö., & Salik, H. (2025). Perceptions of Eco-Anxiety in Parents With Preschool Children. *International Journal of Social Psychiatry*, 00207640251389054. <https://doi.org/10.1177/00207640251389054>
- Özmen Akalın, F. A. (2025). Z kuşağında eko-kaygı ve moral panik: İklim krizine psikolojik ve toplumsal tepkiler. *the Journal of Academic Social Sciences*, 169(169), 93-112. <https://doi.org/10.29228/ASOS.86701>
- Pacheco S. E. (2020). Catastrophic effects of climate change on children's health start before birth. *The Journal of clinical investigation*, 130(2), 562–564. <https://doi.org/10.1172/JCI135005>

- Pihkala, P. (2024). Ecological sorrow: Types of grief and loss in ecological grief. *Sustainability*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/su16020849>
- Provenzi, L., Ovalles Gomez, M. A., Frassone, S., Pilo, C., Angiolini, E., & Barelo, S. (2024). Climate Change Challenge Faced by Italian Children: A Nationwide Study. *Healthcare*, 12(17), 1797. <https://doi.org/10.3390/healthcare12171797>
- Searle, K., & Gow, K. (2010). Do concerns about climate change lead to distress?. *International Journal of Climate Change Strategies and Management*, 2(4), 362-379. <https://doi.org/10.1108/17568691011089891>
- Sobel, D. (2007). Climate change meets ecophobia. *Connect Magazine*, 21(2), 14-21.
- Tsevreni, I., Proutsos, N., Tsevreni, M., & Tigkas, D. (2023). Generation Z Worries, Suffers and Acts against Climate Crisis—The Potential of Sensing Children’s and Young People’s Eco-Anxiety: A Critical Analysis Based on an Integrative Review. *Climate*, 11(8), 171. <https://doi.org/10.3390/cli11080171>
- Wardle, A. (2025). Nature-based art therapy: Supporting children’s emotional regulation and responses to the climate crisis. *International Journal of Art Therapy*, 30(1), 28-35. <https://doi.org/10.1080/17454832.2024.2382955>
- Wild, K., & Woodward, A. (2021). The bicycle as ‘constructive hope’: Children, climate and active transport. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 57(11), 1785-1788. <https://doi.org/10.1111/jpc.15754>
- Zhang, Y., Bi, P., & Hiller, J. E. (2007). Climate change and disability-adjusted life years. *Journal of environmental health*, 70(3), 32–36.

BÖLÜM 28

Algoloji Uygulamalarında Ultrason Rehberli Eklem Enjeksiyonları: Güncel Yaklaşım ve Klinik İpuçları

Birzat Emre Gölboyu¹

¹ Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2011-2574

GİRİŞ

İntraartiküler (İA) enjeksiyonlar, terapötik ajanların doğrudan eklem boşluğuna uygulanmasını sağlayarak sınırlı biyoyararlanım ve sistemik advers etkiler gibi sorunları aşan, sistemik ilaç uygulamasına yönelik hedefe yönelik bir alternatif sunar. İA tedavinin kökenleri 1792 yılına kadar uzanmaktadır. Bu dönemde Fransız hekim Jean Gay, inflamasyonu tedavi etmek amacıyla şişmiş bir diz eklemine kurşun bazlı bir solüsyon olan *eau de Goulard* (Goulard suyu) enjekte ederek, belgelenmiş en erken intraartiküler enjeksiyonlardan birini gerçekleştirmiştir.(Marson vd. 2007)

19. yüzyılda İskoç hekim Alexander Wood ve Fransız cerrah Charles Gabriel Pravaz, içi boş iğneler ve enjektörlerin geliştirilmesiyle intraartiküler enjeksiyon tekniklerinin ilerlemesine katkıda bulunmuştur. 20. yüzyılın ortalarında Joseph Lee Hollander tarafından kortikosteroidlerin keşfedilmesinin ardından ise intraartiküler enjeksiyonlar, inflamatuvar eklem hastalıklarının yönetiminde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (Al-Ani ve Lupton 2025)

Başlangıçta yüzeysel anatomik landmarklara dayalı olarak uygulanan intraartiküler enjeksiyon teknikleri, 1896 yılında floroskopinin kullanıma girmesiyle önemli ölçüde gelişme göstermiştir. 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde floroskopi, iğnenin eklem boşluğu içine yönlendirilmesini sağlayarak doğruluğu artırması nedeniyle eklem enjeksiyonlarında yaygın olarak benimsenmiştir.Daha yakın dönemde ise ultrasonografi rehberliği ön plana çıkmış; taşınabilirlik, gerçek zamanlı iğne yönlendirmesi, radyasyon içermeyen görüntüleme ve yumuşak dokuların görüntülenebilmesi gibi floroskopiye kıyasla önemli avantajlar sunmuştur.(Peterson ve Bancroft 2009)

2023 yılında yayımlanan ve çoğunluğu randomize kontrollü çalışmalardan oluşan 66 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, çeşitli periferik eklemlerde anatomik landmarklara dayalı, floroskopi rehberli ve ultrasonografi rehberli intraartiküler enjeksiyonların doğruluğu karşılaştırılmıştır. Floroskopi ve ultrasonografi rehberli enjeksiyonların her ikisinin de palpasyona dayalı yöntemlere kıyasla enjeksiyon doğruluğunu anlamlı ölçüde artırdığı, ancak iki görüntüleme yöntemi arasında hassasiyet açısından fark bulunmadığı gösterilmiştir.(Bosch vd. 2021)

İntraartiküler enjeksiyonlar, eklem hastalıklarının yönetiminde tıbbın çeşitli alanlarında kullanılmaktadır. Algoloji pratiğinde intraartiküler enjeksiyonlar, hem akut hem de kronik eklem ağrısının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Örneğin, kortikosteroid enjeksiyonları; akut gut atağına bağlı ağrılı dönemlerde ve osteoartrit (OA) ile romatoid artrit (RA) eşlik eden kronik eklem ağrısının kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır.(Rodriguez-García vd. 2021)

Rehabilitasyon tıbbında intraartiküler enjeksiyonlar, sıklıkla fizik tedavi uygulamalarına yardımcı (adjuvan) tedaviler olarak kullanılarak kapsamlı

rehabilitasyon programlarının etkinliğini artırmaktadır. Bunun en belirgin örneklerinden biri, adeziv kapsülit tedavisinde uygulanan omuz eklemi hidrodilatasyonudur. Bu teknik; kortikosteroid ve lokal anestezi ile kombine edilmiş yüksek hacimde normal salin enjeksiyonu yoluyla eklem kapsülünün gerilmesini içerir. Böylece kapsüller adezyonların çözülmesi, eklem hareket açıklığının artırılması ve etkili ağrı kontrolü sağlanır.(Faraj, Kumaraguru, ve Kosygan 2003)

Tanısal amaçla intraartiküler enjeksiyonlar, özellikle semptomların birbiriyle örtüştüğü durumlarda eklem ağrısının değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Yaygın bir yaklaşım, cerrahi girişim öncesinde eklem primer ağrı kaynağı olup olmadığını doğrulamak veya dışlamak amacıyla preoperatif intraartiküler enjeksiyonların uygulanmasıdır. Örneğin, kalça eklemine lokal anestezi enjeksiyonu yapılması, eş zamanlı bel ağrısı bulunan ve bireylerin yaklaşık %10'unu etkileyen bir klinik senaryoda, kalça osteoartritin (OA) temel ağrı kaynağı olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu yöntem, koksartroz ile yansıyan ağrı arasında etkin bir ayrım yapılmasını sağlayarak artroplasti gibi tedavi kararlarının yönlendirilmesine katkıda bulunur.(Al-Ani ve Lupton 2025)

Rejeneratif tıp alanında ise trombositten zengin plazma (PRP) ve mezenkimal kök hücreler (MSC) gibi ortobiyolojik ajanların intraartiküler enjeksiyonları, doku onarımı ve kıkırdak rejenerasyonunun desteklenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu tedaviler, özellikle hafif-orta dereceli diz osteoartriti gibi kronik dejeneratif durumların yönetiminde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca diz eklemine menisküs onarımı gibi eklem cerrahileri sonrasında iyileşmenin hızlandırılması ve doku iyileşmesinin desteklenmesi amacıyla adjuvan tedavi olarak da uygulanmaktadır.(Balusani vd. 2024)

Hızla gelişen enjekte edilebilir ortobiyolojik tedavilere ek olarak, intraartiküler gen tedavisi de halen aktif olarak araştırılan yenilikçi bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu teknik, osteoartritte gözlenenler gibi altta yatan hastalık mekanizmalarının modifiye edilmesini amaçlayan genetik materyalin hedefe yönelik olarak eklem içine iletilmesine odaklanmaktadır. Gen tedavisi, lokalize gen ekspresyonunu sağlamak amacıyla vektörlerin doğrudan eklem içine enjeksiyonu yoluyla uygulanabileceği gibi, hücrelerin vücut dışında genetik olarak modifiye edilip ardından intraartiküler enjeksiyonla yeniden uygulanması (ex vivo yaklaşım) şeklinde de gerçekleştirilebilmektedir.(Li vd. 2023)

KLİNİK İPUÇLARI

Onam

İşlemin niteliğini ve hedeflenen sonuçlarını hastaya ayrıntılı şekilde açıklamak ve yazılı onamını almak, hem ihtiyatlı hem de uzun vadede zaman kazandıran bir yaklaşımdır.

Planlama

Bir kişi belirli bir prosedüre alıştıktan sonra, özellikle hızlı ve görece basit görünen enjeksiyonlarda, planlama aşamasını göz ardı etme eğiliminde olabilir. Ancak bu ihmal, basit bir enjeksiyonun beklenenden çok daha uzun ve zahmetli bir işleme dönüşmesine neden olabilir. Planlama, enjeksiyonun gerekli derinliği, kullanılacak iğnenin uzunluğu, uygulanacak ilacın uygun dozu ve önerilen girişimin hedeflenen sonuca ulaşma olasılığı gibi unsurların belirlendiği kritik bir aşamadır.

Ağrı yaşayan ve başarılı bir sonuç bekleyen bir hasta açısından, yetersiz planlama nedeniyle ortaya çıkan bir başarısızlık son derece hayal kırıcı olabilir. Ayrıca planlama süreci, işlemin ayrıntılarının yeniden aktarılması ve hastanın onamının tekrar teyit edilmesi için ek bir fırsat sunar. Yeterli planlama yapılmaması sıklıkla işlemin baştan tekrarlanmasını gerektirir ve bu durum hoş olmayan açıklamaları da beraberinde getirir. Etkili planlama, sürece dâhil olan tüm taraflar açısından gereksiz güçlüklerin önüne geçilmesini sağlar.(Walter, Burke, ve Adler 2023)

İğne Seçimi

Asistan hekimler tarafından yapılan en sık hatalardan biri, planlanan işlem için gereğinden kısa bir iğne seçilmesidir. Bu durum çoğu zaman, cihazlar tarafından sağlanan ölçümlere aşırı güvenilmesinden kaynaklanmaktadır. Oysa gerçek klinik uygulamada durum sıklıkla daha karmaşıktır. İyi planlanmış bir yaklaşım söz konusu olsa dahi, iğnenin ciltle temas ettiği noktada yerleşimi hafifçe sapma gösterebilir. Buna bağlı olarak giriş açısının ayarlanması gerekebilir veya ultrason probuna uygulanan aşırı basınç ölçümlerin hatalı değerlendirilmesine yol açabilir. Bu tür küçük değişiklikler dahi, başlangıçta uygun görünen bir iğnenin işlem için yetersiz kalmasına neden olabilir. Planlama kritik olmakla birlikte, olası beklenmedik durumlar için manevra alanı bırakılması da büyük önem taşır. Gereğinden kısa bir iğne seçimi, iğne değiştirilmeden işlemin kurtarılmasına çoğu zaman imkân tanımaz. Sık karşılaşılan bir diğer sorun ise uygun iğne kalınlığının belirlenmesidir. Enjeksiyonlarda yaygın olarak 25-gauge iğneler kullanılsa da, yüksek hacimli sıvıların uygulanması bu kalınlıkta zaman alıcı olabilir ve hasta açısından rahatsızlık yaratabilir. Bu tür durumlarda, enjeksiyon basıncını azaltması ve işlem süresini kısaltması nedeniyle 22-gauge bir iğne daha uygun bir seçenek olabilir.(Lorenzoni ve Patel 2023)

ULTRASON REHBERLİ ENJEKSİYONLARDA KULLANILAN AJANLAR

Kortikosteroidler, intraartiküler (İA) tedavide en sık kullanılan enjekte edilebilir ajanlardır. Bu ilaçlar, sinoviyositler ve kondrositlerde bulunan hücre içi glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak reseptör–ligand kompleksini oluşturur ve bu kompleks hücre çekirdeğine transloke olur. Çekirdek içerisinde, nükleer faktör kappa-B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi proinflamatuvar gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini inhibe eder. Bunun sonucunda interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) dâhil olmak üzere sitokin sentezi baskılanır ve lokal inflamasyon azalır.(Buttgereit vd. 2004)

Kortikosteroidler, farklı eklem tiplerinde genellikle tedavinin ilk haftası içinde belirgin ağrı azalması sağlar. Ancak bu etki, üçüncü ayda hafif semptomatik rahatlamaya geriler ve altıncı ayda ağrı düzeyleri sıklıkla başlangıç seviyelerine döner. (Ali vd. 2016) Güncel kılavuzlar, advers etkileri azaltmak amacıyla, her bir eklem için kortikosteroid enjeksiyonlarının yılda üç ila dört uygulama ile sınırlandırılmasını önermektedir.(Uson vd. 2021)

Uzun dönemde tekrarlayan enjeksiyonlarda, ağrı kontrolü ve eklem fonksiyonunda iyileşme gibi terapötik kazanımlar; kıkırdak dejenerasyonu, enfeksiyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks baskılanması, postenjeksiyon alevlenmesi (steroid mikrokristallerine bağlı kimyasal sinovit), özellikle yüzeyel eklemlerde cilt hipopigmentasyonu ve atrofi gibi risklerle dengelenmelidir. Tekrarlayan enjeksiyonların zamanla daha az etkili olabileceği; bunun kıkırdak üzerindeki kümülatif dejeneratif etkiler veya inflamatuvar yolakların duyarsızlaşması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(Kamel, Rosas, ve Gorbachova 2024)

Viskosuplemanlar, özellikle hyalüronik asit (HA), sinoviyositler ve kondrositler üzerinde bulunan CD44 ve hyalüronik asit aracılı hücre motilitesi reseptörüne (RHAMM) bağlanır. Bu etkileşim, IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuvar mediatörleri azaltırken, sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini artırarak eklem lubrikasyonunu ve şok absorpsiyonunu iyileştirir.(Beckmann ve Villamaria 2022)

2022 yılında yayımlanan iki sistematik derlemede intraartiküler HA enjeksiyonları değerlendirilmiştir. Bunlardan biri diz osteoartriti için 5025 hastayı içeren 38 çalışmayı kapsarken, ikinci derleme birinci karpometakarpal eklem (CMCJ) osteoartriti için 587 hastayı içeren 16 çalışmayı incelemiştir. Her iki derlemede de altı aya kadar süren ağrı azalması ve fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir. (Chavda, Rabbani, ve Wadhwa t.y.; Pinto vd. 2022)

Ortobiyolojik ajanlar arasında yer alan trombosit zengin plazma (PRP) ve mezenkimal kök hücreler (MSC), trombosit kaynaklı büyüme faktörü,

transforme edici büyüme faktörü-beta ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerini salarak hücrel proliferasyonu, ekstrasellüler matriks sentezini ve anjiyogenezi destekler. Mezenkimal kök hücreler, sıklıkla kemik iliği aspiratlarından (BMA) veya adipoz dokudan elde edilir ve kondroblastlara farklılaşarak kıkırdak onarımı ve rejenerasyonunu destekleyebilir.(Beckmann ve Villamaria 2022)

Ortobiyolojik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi; hücre yoğunluğu, büyüme faktörü konsantrasyonları, enjeksiyon protokolleri, uygulanan eklem tipi ve hastalığın evresi gibi değişkenler nedeniyle güçtür. Örneğin, 2023 yılında yayımlanan ve 1344 hastayı içeren 24 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde, PRP'nin diz ve ayak bileği osteoartritte ağrı ve fonksiyonu iyileştirdiği; bazı çalışmalarda etkinliğin 6 aya, bazılarında ise 12 aya kadar sürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca lökositten fakir PRP'nin analjezik etkisinin, lökositten zengin PRP formlarına kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PRP, kalça osteoartritte sınırlı etkinlik göstermiştir.(Xiong vd. 2023)

Proloterapi, genellikle %10 veya daha yüksek konsantrasyonda hiperosmolar dekstroz solüsyonlarının kullanılmasıyla lokal hücrelerde osmotik stres oluşturarak kontrollü bir inflamasyon yanıtı başlatır. Bu süreç, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır; immün hücrelerin bölgeye göçünü artırarak doku onarımı ve rejenerasyonunu destekler.(Beckmann ve Villamaria 2022)

2017 yılında yayımlanan bir sistematik derlemede, diz, birinci CMCJ ve parmak eklemi osteoartritte proloterapinin değerlendirildiği yedi randomize kontrollü çalışma (toplam 393 katılımcı) incelenmiş ve 12 haftadan kısa süreden 12 aya kadar değişen sürelerde ağrı ve fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir. Ancak çalışma tasarımları ve metodolojik kalite açısından gözlenen değişkenlik, etkinliğin doğrulanması için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.(Krstičević vd. 2017)

SIK KULLANILAN EKLEM ENJEKSİYON TEKNİKLERİ

Omuz Eklem Enjeksiyonu

Omuz eklemi enjeksiyonu, posterior glenohumeral veya anterior rotator interval yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilebilir. Posterior glenohumeral yaklaşımda hasta kol hafif adduksiyonda olacak şekilde lateral dekübit pozisyonda, kol dış rotasyonda olacak şekilde prone pozisyonda veya hastanın sırtı uygulayıcıya dönük olacak şekilde oturur pozisyonda yerleştirilebilir.

Hangi hasta pozisyonu tercih edilirse edilsin, transdüser transvers planda yerleştirilerek glenoid, glenoid labrum, posterior glenohumeral eklem ve infraspinatus kası ile tendonu derininde yer alan humerus başının tanımlanması gereklidir. İşlem sırasında in-plane veya out-of-plane yaklaşımlarından biri kullanılabilir.

İn-plane yaklaşımda iğne, lateralden mediale doğru ilerletilerek iğne ucu humerus başının posteriorunda yer alan *bare area* üzerine yerleştirilir. *Bare area*, sinovyum ile örtülü olmakla birlikte artiküler kıkırdakla kaplı değildir. Bu alanın yüzeyel konumu sayesinde işlem boyunca iğne ucu ve enjekte edilen madde ultrason eşliğinde izlenebilir; böylece labrum ve kıkırdak dokunun yaralanmasından kaçınılır. İğne yolu genellikle, daha ağırlı olabilen tendona kıyasla infraspinatus kasından geçme eğilimindedir.

Alternatif ve daha doğrudan bir yaklaşım olarak, iğne medialden laterale doğru ilerletilerek iğne ucu posterior labrumun hemen derinine yerleştirilebilir.

Glenohumeral eklem anterior rotator interval yaklaşımı, posterior yaklaşıma kıyasla daha az ağırlı olması ve hastanın daha konforlu bir pozisyonda yatmasına olanak tanınması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak bu yaklaşım, enjeksiyon alanının daha dar olması nedeniyle teknik olarak posterior yaklaşımdan daha zordur. Hasta supin pozisyonda yatırılır ve kol yalnızca kısmi dış rotasyonda tutulur; aşırı dış rotasyon anterior eklem kapsülünü gererek ekstraartiküler kaçak olasılığını artırabilir.

Transvers planda; rotator intervalin medialinde yer alan korakoid çıkıntı, rotator intervalden geçen biceps tendonu ve subskapularis tendonunun süperior sınırı tanımlanmalıdır. İğne ucunu subskapularis tendonunun hemen superioruna ve biceps tendonunun medialine yerleştirmek için in-plane veya out-of-plane tekniklerinden biri kullanılabilir. İğne yolu, biceps tendonuna kıyasla subskapularis tendonuna daha yakın olmalıdır. İğne ucu, humerus başı artiküler kıkırdağının yüzeyelinde yer alacak şekilde ilerletilir.(Lee ve Griffith 2019)

El Bileği Eklem Enjeksiyonu

El bileği eklemi, sıklıkla birbiriyle bağlantılı olan üç ayrı eklem kompartımanından oluşur: distal radioulnar eklem, birleşik radiokarpal/ulnokarpal eklem ve midkarpal eklem. Eklem kompartımanları arasındaki ileti ve klinik endikasyona bağlı olarak tek bir eklem ya da iki veya üç eklem birden enjekte edilebilir. Genellikle ilk enjekte edilen kompartıman radiokarpal eklemdir.

Radiokarpal eklem enjeksiyonu için dorsal yaklaşım tercih edilir. Hasta, sağ el bileği enjeksiyonu için supin pozisyonda el vücut yanında olacak şekilde; sol el bileği enjeksiyonu için ise el abdomen üzerine yerleştirilerek yatırılabilir. Alternatif olarak hasta, muayene ediciye dönük şekilde oturabilir ve her iki el bileği pronasyonda muayene masasına yerleştirilebilir. Benzer pozisyonlar radioulnar ve midkarpal eklem enjeksiyonları için de kullanılır. Radiokarpal eklem için transdüser longitudinal planda, distal ucu Lister tüberkülünün yaklaşık 1 cm distalinde olacak şekilde yerleştirilir. Lister tüberkülünün hemen distalindeki alan genellikle üzerinden geçen ekstansör tendonlardan arındırılmıştır. İn-plane yaklaşım kullanılarak iğne distalden proksimale doğru

ilerletilir; iğne, radioskafoid eklem aralığının yaklaşık 1 cm distalinden cilt penetrasyonu yapacak şekilde, distal radiusun artiküler yüzeyine doğru açılı olarak yönlendirilir. Radial sinirin yüzeyel dalı ile onun medial ve lateral terminal dalları ve posterior interosseöz sinirin terminal segmenti korunmalıdır. Bu sinirlerin lokalizasyonu enjeksiyon öncesinde mutlaka belirlenmelidir. (Lee ve Griffith 2019)

Radioulnar eklem enjeksiyonunda dorsal yaklaşım tercih edilir. Transdüser distal radioulnar eklem üzerine transvers planda yerleştirilir. İğne, dördüncü (extensor digitorum) ve beşinci (extensor digiti minimi) ekstansör kompartman tendonları arasından ya da beşinci ve altıncı (extensor carpi ulnaris) ekstansör kompartmanlar arasından, radialden ulnara doğru ulnar başa yönlendirilir. Tendon içinden geçmekten kaçınılmalıdır; çünkü bu durum ağrılıdır ve tendon hasarına yol açabilir. İğne ucu ulnar başın artiküler yüzeyine yakın konumlandırılır. (Lee ve Griffith 2019)

Kalça Eklem Enjeksiyonu

Kalça eklemi enjeksiyonu, anterior longitudinal veya transvers yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilebilir. Her iki teknik için de hasta muayene masasında supin pozisyonda yatırılır ve kalça hafif iç rotasyona getirilir. Genellikle 10 cm uzunluğunda spinal iğne kullanılır; ancak iri vücut yapısına sahip hastalarda 15–20 cm uzunluğunda spinal iğne gerekebilir. Daha uzun (15–20 cm) spinal iğne, özellikle transvers yaklaşımda çoğu zaman gereklidir.

Tercih edilen yöntem longitudinal yaklaşımdır . İdeal olarak iğne ucu, femur başı–boynu bileşkesinde, kapsülün görece daha geniş olduğu ve femur boyununun orta-proksimal bölümündeki kapsüler kalınlaşmanın proksimalinde yer alan *bare area* üzerine yerleştirilmelidir. Baş–boyun bileşkesi sinovyum ile örtülü olup artiküler kıkırdak içermez ve femur boyununun daha distal kısmında bulunan periostal yansıma bu bölgede mevcut değildir. Alternatif olarak iğne ucu doğrudan femur başı üzerine de konumlandırılabilir. Prob, femur boynu hattı boyunca oblik longitudinal pozisyonda yerleştirilir. Çoğunlukla in-plane yaklaşım tercih edilir; ancak out-of-plane yaklaşım kullanılması durumunda, femoral nörovasküler demetin giriş noktasının medialinde yer alması nedeniyle, iğnenin transdüserin lateral kenarından ilerletilmesi önerilir.(Lee ve Griffith 2019)

Diz Eklem Enjeksiyonu

Diz eklemi enjeksiyonu genellikle suprapatellar yaklaşım yoluyla uygulanır. Suprapatellar poş içerisinde sıklıkla az miktarda fizyolojik eklem sıvısı bulunur. Dizde hafif fleksiyon sağlanması, suprapatellar poşun daha fazla distansiyonuna yardımcı olabilir. Suprapatellar poşa longitudinal veya transvers yaklaşımlar kullanılabilir. En uygun yaklaşım, distal uyluğun lateralinde vastus lateralis kasının üzerini örtmemesi nedeniyle suprapatellar poşun lateralinden yapılan

yaklaşımıdır. Bu yöntemde iğne patellar retinakulumdan geçer, ancak kuadriseps tendonunu kat etmez; iğne yolu kuadriseps tendonunun lateralinde seyrederek. İn-plane yaklaşım tercih edilir. Medial yaklaşım, vastus medialis kasının geçilmesini gerektirdiğinden genellikle daha rahatsız edicidir. İğne ucu, suprapatellar poşun merkezine yerleştirilmelidir.(Lee ve Griffith 2019)

Ayak Bileği Eklem Enjeksiyonu

Ayak bileği eklemi enjeksiyonu en uygun şekilde anteromedial veya anterolateral yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilebilir. Anterolateral yaklaşım, cilt ile eklem boşluğu arasındaki mesafenin lateralde mediale kıyasla daha kısa olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca dorsalis pedis arteri ve ona eşlik eden derin peroneal sinir, anteromedial yaklaşıma kıyasla anterolateral enjeksiyon giriş noktasından daha uzakta yer almaktadır.

Anterolateral bölgede yer alan ve küçük boyutlu, değişken lokalizasyon gösteren intermediate dorsal kutanöz sinir ile anteromedial bölgede yer alan safen sinir, işlem öncesi ultrasonografi ile tanımlanabilir.(De Maeseneer vd. 2015)

Hasta supin pozisyonunda yatırılabilir veya ayak muayene masasına dayalı olacak şekilde oturur pozisyonunda konumlandırılabilir; bu sırada ayak bileği plantar fleksiyonda tutulur. Transdüser, distal ucu tibiotalar eklem üzerine gelecek şekilde ayak bileği eklemının anterior yüzünde longitudinal planda yerleştirilir. İğne proksimalden distale doğru ilerletilir ve iğne ucu talus kubbesinin artiküler kırıkdağına yakın konumlandırılır. Alternatif olarak, eklemının anterolateral yüzüne distalden proksimale doğru yaklaşılabılır; bu durumda iğne ucu tibiotalar eklem boşluğu derinine veya anterior tibial plafonun alt yüzüne yerleştirilir.(Lee ve Griffith 2019)

Sonuç olarak, ultrason rehberli eklem enjeksiyonları tanısal ve terapötik amaçlarla giderek artan sıklıkta kullanılmakta olup, gelecekte de kullanımının daha da yaygınlaşması beklenmektedir. Ultrasonografi eşliğinde yapılan eklem enjeksiyonları, iğne ucunun intraartiküler yerleşiminin doğrulanmasına olanak sağlarken, periartiküler yumuşak dokuların yaralanma riskini en aza indirmeye yardımcı olur. Bu ilk on ipucunda özetlenen dikkatli planlama ve uygun tekniklerin uygulanması, ultrason rehberli eklem enjeksiyonlarının güvenli ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesini kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

- Al-Ani, T., ve K. Lupton. 2025. "Ultrasound-Guided Intra-Articular Injection Therapy". *BJA Education* 25(5):199-205. doi:10.1016/j.bjae.2025.01.002.
- Ali, Mohammed, Suhayl Tafazal, Chibuogwu Mbah, ve Dakshinamurthy Sunderamoorthy. 2016. "Steroid intra-articular injections for foot and ankle conditions: How effective are they?" *The Foot and Ankle Online Journal* 9:7. doi:10.3827/faoj.2015.0902.0007.
- Balusani, Prashanth, Sandeep Shrivastava, Aditya Pundkar, ve Prathamesh Kale. 2024. "Navigating the Therapeutic Landscape: A Comprehensive Review of Platelet-Rich Plasma and Bone Marrow Aspirate Concentrate in Knee Osteoarthritis". *Cureus* 16(2):e54747. doi:10.7759/cureus.54747.
- Beckmann, Nicholas M., ve Emma E. Villamaria. 2022. "Interventional Therapies for Osteoarthritis: An Update". *AJR. American Journal of Roentgenology* 219(6):929-39. doi:10.2214/AJR.22.27548.
- Bosch, Philipp, Francesco Carubbi, Carlo Alberto Scirè, Xenofon Baraliakos, Louise Falzon, Christian Dejacó, ve Pedro M. Machado. 2021. "Value of Imaging to Guide Interventional Procedures in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Systematic Literature Review Informing EULAR Points to Consider". *RMD Open* 7(3):e001864. doi:10.1136/rmdopen-2021-001864.
- Buttgereit, Frank, Rainer Straub, Martin Wehling, ve Gerd Burmester. 2004. "Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action". *Arthritis and rheumatism* 50:3408-17. doi:10.1002/art.20583.
- Chavda, Sumant, Syed Arman Rabbani, ve Tarun Wadhwa. t.y. "Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review". *Cureus* 14(4):e24503. doi:10.7759/cureus.24503.
- De Maeseneer, Michel, Hardi Madani, Leon Lenchik, Monica Kalume Brigido, Maryam Shahabpour, Stefaan Marcelis, Johan de Mey, ve Aldo Scafoglieri. 2015. "Normal Anatomy and Compression Areas of Nerves of the Foot and Ankle: US and MR Imaging with Anatomic Correlation". *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 35(5):1469-82. doi:10.1148/rg.2015150028.
- Faraj, Adnan A., Ponnuswamy Kumaraguru, ve Kornad Kosygan. 2003. "Intra-Articular Bupivacaine Hip Injection in Differentiation of Coxarthrosis from Referred Thigh Pain: A 10 Year Study". *Acta Orthopaedica Belgica* 69(6):518-21.
- Kamel, Sarah I., Humberto G. Rosas, ve Tetyana Gorbachova. 2024. "Local and Systemic Side Effects of Corticosteroid Injections for Musculoskeletal

- Indications". *AJR. American Journal of Roentgenology* 222(3):e2330458. doi:10.2214/AJR.23.30458.
- Krstičević, Mišo, Milka Jerić, Svjetlana Došenović, Antonia Jeličić Kadić, ve Livia Puljak. 2017. "Proliferative Injection Therapy for Osteoarthritis: A Systematic Review". *International Orthopaedics* 41(4):671-79. doi:10.1007/s00264-017-3422-5.
- Lee, Ryan Ka Lok, ve James F. Griffith. 2019. "Top-Ten Tips for Ultrasound-Guided Joint Injection". *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 23(4):419-28. doi:10.1055/s-0039-1694755.
- Li, Xinyu, Leyao Shen, Zhenghan Deng, ve Zeyu Huang. 2023. "New treatment for osteoarthritis: Gene therapy". *Precision Clinical Medicine* 6(2):pbad014. doi:10.1093/pcmedi/pbad014.
- Lorenzoni, Pablo Longhi, ve Sanjay Patel. 2023. "Ultrasound-Guided Joint Injections: Tips and Tricks". *Journal of Arthroscopy and Joint Surgery* 10:118. doi:10.4103/jajs.jajs_20_23.
- Marson, P., G. Pasero, L. Punzi, ve G. Zanchin. 2007. "[On the main stages of the history of intra-articular therapy]". *Reumatismo* 59(3):262-68. doi:10.4081/reumatismo.2007.262.
- Peterson, Jeffrey J., ve Laura W. Bancroft. 2009. "History of Arthrography". *Radiologic Clinics of North America* 47(3):373-86. doi:10.1016/j.rcl.2008.12.001.
- Pinto, Irene, Catarina Duarte, Filipa Vilabril, ve Iva Brito. 2022. "Impact of Hyaluronic Acid Treatment on Rhizarthrosis: A Systematic Review". *ARP Rheumatology*.
- Rodriguez-García, Sebastián Cruz, Raul Castellanos-Moreira, Jacqueline Uson, Esperanza Naredo, Terence W. O'Neill, Michael Doherty, Mikael Boesen, Hemant Pandit, Ingrid Möller Parera, Valentina Vardanyan, Lene Terslev, Will Uwe Kampen, Maria Antonieta D'Agostino, Francis Berenbaum, Elena Nikiphorou, Irene Pitsillidou, Jenny de la Torre-Aboki, ve Loreto Carmona. 2021. "Efficacy and Safety of Intra-Articular Therapies in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: An Overview of Systematic Reviews". *RMD Open* 7(2):e001658. doi:10.1136/rmdopen-2021-001658.
- Uson, Jacqueline, Sebastián Cruz Rodriguez-García, Raul Castellanos-Moreira, Terence W. O'Neill, Michael Doherty, Mikael Boesen, Hemant Pandit, Ingrid Möller Parera, Valentina Vardanyan, Lene Terslev, Willm Uwe Kampen, Maria-Antonietta D'Agostino, Francis Berenbaum, Elena Nikiphorou, Irene A. Pitsillidou, Jenny de la Torre-Aboki, Loreto Carmona, ve Esperanza Naredo. 2021. "EULAR Recommendations for Intra-Articular Therapies". *Annals of the Rheumatic Diseases* 80(10):1299-1305. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220266.

- Walter, William R., Christopher J. Burke, ve Ronald S. Adler. 2023. "Tips and Tricks in Ultrasound-Guided Musculoskeletal Interventional Procedures". *Journal of Ultrasonography* 23(95):e347-57. doi:10.15557/jou.2023.0039.
- Xiong, Yongqing, Cheng Gong, Xumiao Peng, Xianlei Liu, Xinda Su, Xi Tao, Ying Li, Youliang Wen, ve Wei Li. 2023. "Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Frontiers in Medicine* 10:1204144. doi:10.3389/fmed.2023.1204144.

BÖLÜM 29

Günübirlik Anesteziye Deksmetomidin

Funda Arun¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, Anestezi Bölümü, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0001-7345-0318

1. Giriş

Günübirlik anestezi, hastanın cerrahi prosedürle aynı takvim günü içerisinde hastaneye kabul edildiği ve postoperatif dönemde gerekli taburculuk kriterlerini karşılayarak evine gönderildiği yöne-tim modelidir. Minimal invaziv cerrahi tekniklerin (laparoskopi, endoskopi) gelişimi ve kısa etkili farmakolojik ajanların anestezi pratiğine girmesiyle birlikte, elektif cerrahi girişimlerin yaklaşık %70-80'i günübirlik statüde gerçekleştirilmektedir (Castoro, Bertinato, Baccaglini, Drace, & McKee, 2007). Bu modelin yaygınlaşması, sadece sağlık ekonomisi açısından maliyet etkinliği sağlamakla kalmayıp, hastane kaynaklı enfeksiyon riskini azalt-makta ve hastaların erken dönemde konforlu bir şekilde ev ortamına dönmesine olanak tanıyarak fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırmaktadır (Quemby & Stocker, 2014).

Günübirlik cerrahi hastalarında anestezi yönetiminin temel para-digması; intraoperatif hemodinamik stabilitenin korunması, yeterli analjezik düzeyin sağlanması ve postoperatif dönemde hızlı derlenme üzerine kuruludur (Fu, Xu, Chen, & Lin, 2025). Anestezinin başarısı, sadece cerrahi konforla değil, aynı zamanda taburculuğu geciktiren "minör morbidite" unsurlarının (postoperatif ağrı, bulantı ve kusma-PONV, uzamış sedasyon) agresif yönetimiyle ölçülmektedir. Modern günübirlik anestezide hedeflenen "fast-track" (hızlı izlem) yaklaşımı, hastanın anestezi sonrası bakım ünitesinde (PACU) kalış süresini minimize ederek hastanın mümkün olan en kısa sürede mobilizasyonunu ve oral alımını amaçlar (Lemos ve ark., 2009).

Dexmedetomidin, oldukça selektif bir α_2 -adrenoseptör agonisti olarak, günübirlik cerrahide multimodal anestezi protokollerinin vazgeçilmez bir bileşeni haline gelmiştir. Onaylandığı ilk yıllarda yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli sedasyon amacıyla kullanılırken, günümüzde günübirlik anestezide sedasyon ve analjezi sağlamak amacıyla yaygın şekilde tercih edilmektedir (Afonso & Reis, 2012). Dexmedetomidinin en belirgin avantajı, solunum depresyonu yapmaksızın sağladığı "koopere sedasyon" dur; bu durum hastanın sözlü komutlara yanıt verebilmesine ve nörolojik değerlendirmenin hızla yapılabilmesine imkan tanır. Ayrıca, opioid tüketimini %30-50 oranında azaltabilen (opioid-sparing) etkisi sayesinde, opioidlere bağlı yan etkilerin insidansını düşürerek taburculuk kalitesini artırmaktadır (Seongheon Lee, 2019).

2. Deksmetomidin

2.1. Kimyasal yapı ve farmakolojik özellikleri

α_2 -adrenerjik reseptör agonistleri, sedasyon, analjezi, anksiyoliz, perioperatif sempatoliz, kardiyovasküler stabilize edici etkiler, anestezi ihtiyacın azaltılması ve solunum fonksiyonlarının korunmasını da içeren çeşitli klinik endikasyonlar açısından çeşitli klinik ortamlarda başarıyla kullanılmaktadır (Kemp, Henderlight, & Neville, 2008). Deksmetomidin, anksiyolitik, sedatif ve

analjezik özellikleri için kullanılan selektif ve güçlü bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. İlk olarak 1999 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik olarak ventile edilen yetişkin hastaların sedasyonu için yalnızca 24 saate kadar intravenöz (iv) uygulama için Precedex (Hospira, Lake For-rest, IL, USA) adıyla onay almıştır. 2008'de ABD'de, deksmedetomidinin entübe olmayan hastaların cerrahi ve/veya diğer prosedürler öncesinde ve/veya sırasında sedasyonu için kullanımına izin veren ek bir endikasyon verildi. 2011'den bu yana deksmedetomidin, Avrupa Birliği'nde, sözlü uyarıya yanıt olarak hastaların uyandırılabilir kaldığı bir sedasyon düzeyi olarak da tanımlanabilen 'uyanık sedasyon' gerektiren yetişkin YBÜ hastalarının sedasyonu için onaylanmıştır (Weerink ve ark., 2017). Daha küresel perspektifte bakıldığında dexmedetomidin için farklı endikasyonlarda lisans onaylarının alındığı ve buna ek olarak sıklıkla literatürde 'off-label' kullanıma dair raporların bildirildiği görülmektedir (Medeiros ve ark., 2025; van Hoorn ve ark., 2021).

Deksmedetomidin diğer bir adlandırmayla 4-[(1S)-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazol'ün moleküler formülasyonu $C_{13}H_{16}N_2$ 'dir ve veteriner tıbbında analjezik ve sedatif etkisi için kullanılan medetomidinin dekstro enantiomeridir. Deksmedetomidin ticari olarak suda çözünür hidroklorür tuzu olarak piyasada kullanıma sunulmuştur. Dexdor ve Precedex flakonları, $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ deksmedetomidin eşdeğer bir hidroklorür konsantrisi içerir ve infüzyon öncesi bu içeriğin $4 \mu\text{g mL}^{-1}$ veya $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ 'e dilüe edilmesi önerilir. Precedex ayrıca %0,9 sodyum klorür içinde $4 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarını içeren önceden seyreltilmiş hazır solüsyonlarda da mevcuttur. Dexdor için üretici firma tarafından yükleme dozu olmadan $0,7 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ başlangıç infüzyon hızı sonrası $0,2-1,4 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ doz aralığı kullanılarak istenen etkiye titre edilerek kullanılması önerilmektedir. Precedex için üretici firma yoğun bakım ünitesinde sedasyon için 10 dakikada $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ yükleme dozu ve ardından $0,2-0,7 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ idame infüzyonundan oluşan bir doz rejimini belirtmektedir. İşlemsel sedasyon için, 10 dakikada $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ lık bir yükleme dozunu takiben $0,2-1 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ arasında değişen dozlarla istenen klinik etkiye göre titre edilen $0,6 \mu\text{g kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ lik bir idame infüzyonu önerilmektedir. Yaşlı ve düşkün hastalarda farklı alternatif doz rejimleri de kullanılmaktadır.

Deksmedetomidin sadece iv kullanım için kayıtlı olmasına rağmen, birçok uygulama yolu araştırılmıştır. Ekstravasküler uygulama ile iv uygulamadan sonra normal olarak görülen yüksek pik plazma seviyeleri önlenabilir. Oral uygulamadan sonra, %16'lık bir biyoyararlanım ile kapsamlı bir ilk geçiş etkisi gözlemlendiği belirtilmektedir (Anttila, Penttilä, Helminen, Vuorilehto, & Scheinin, 2003). Deksmedetomidin, intranasal ve bukkal mukozadan iyi emilir; bu özellik, iş birliği yapmayan çocuklarda veya geriatric hastalarda deksmedetomidin kullanıldığında faydalı (Seongheon Lee, 2019; Yoo ve ark., 2015).

Deksmedetomidin yüksek oranda proteine bağlanan bir ilaçtır. Plazmada deksmedetomidin %94'ü albümin ve α 1-glikoproteine bağlıdır. Radyoaktif işaretli Deksmedetomidin ile yapılan piyasa sunumu öncesi yapılan çalışmalarda ilacın tüm vücutta hızlı ve geniş bir dağılıma uğradığı tespit edilmiştir. Klinik kullanım önce-si yapılan hayvan çalışmalarında Deksmedetomidin kan-beyin bariyerini ve plasental bariyeri geçtiği gösterilmiştir (Weerink ve ark., 2017). Sağlıklı gönüllülerde yapılan analizlerde de deksmedetomidin yaklaşık 6 dakikalık bir dağılım yarı ömrü olduğu bulunmuştur. Görülen dağılım hacminin vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu ve sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda dağılım hacminin yaklaşık 1,31-2,46 L kg⁻¹ olduğu bulunmuştur (De Wolf, Fragen, Avram, Fitzgerald, & Rahimi-Danesh, 2001). Yoğun bakım hastalarında değerler oldukça değişkendir ve ortalama dağılım hacimleri 109 ile 223 L arasında bildirilmiştir (Välitalo ve ark., 2013).

Deksmedetomidin esas olarak karaciğer tarafından biyotransformasyon yoluyla elimine edilir. Hepatik ekstraksiyon oranı 0,7 olarak bulunmuştur (Dutta, Lal, Karol, Cohen, & Ebert, 2000). %1' den daha azı değişmeden atılırken metabolitleri renal (%95) ve fekal (%4) yolla atılır (Karol & Maze, 2000). Üridin 50-difosfo-glukuronosiltransferaz (UGT2B10, UGT1A4) ile doğru-dan N-glukuronidasyon deksmedetomidin metabolizmasının yaklaşık %34' ünü oluşturur. Ek olarak, insan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin aracılık ettiği hidroksilasyon gösterilmiştir (Rodrigues & Roberts, 1997). Sağlıklı gönüllülerde eliminasyon yarı ömrünün 2,1-3,1 saat olduğu rapor edilmiştir (S Lee ve ark., 2012). Yoğun bakım hastalarında eliminasyon yarı ömürleri 2,2-3,7 saat arasında değişen benzer değerler bulunmuştur (Zhang ve ark., 2016).

Terapötik aralık içinde deksmedetomidin için herhangi bir zaman bağımlılığı rapor edilmemekle birlikte doz orantılılığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, klirens ve dağılım hacimleri için bireyler arası yüksek bir değişkenlik gözlenir. Hipoalbuminemi, son organ hasarı, hemodinamideki değişiklikler ve azalmış kalp debisi, özellikle yoğun bakım ünitesi popülasyonunda bireyler arası yüksek değişkenliğe katkıda bulunabilir (Iirola ve ark., 2012).

Deksmedetomidin ile sedasyon, doğal uykuya benzer ve uyku yoksunluğundan sonra görülen derin toparlanma uykusunu taklit eder (Zhang ve ark., 2016). Deksmedetomidin sedatif ve hipnotik etkilerine locus coeruleus'taki merkezi pre- ve postsinaptik α 2-reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla aracılık ettiği ve deksmedetomidin endojen uykuyu teşvik eden yolları etkilediği düşünülmektedir (Vuyk, Sitsen, & Reekers, 2015). Deksmedetomidin etki mekanizmasında gama-aminobütirik asit sistemi üzerinde etkili olanlardan başka reseptörlerin de rol oynadığı bilinmesine rağmen, şu anda kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Angst, Ramaswamy, Davies, & Maze, 2004). Deksmedetomidin sedatif etkisi konsantrasyona bağlıdır ve 0,2 ila 0,3 ng mL⁻¹

arasındaki plazma konsantrasyonları önemli ve uyarılabilir sedasyona neden olur. 1,9 ngmL⁻¹'nin üzerindeki plazma konsantrasyonlarında uyandırılmayan derin sedasyonun meydana geldiği düşünülmektedir (Ebert, Hall, Barney, Uhrich, & Colino, 2000).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi deksmedetomidin yalnızca 24 saate kadar kullanımını onaylamasına rağmen, çok sayıda çalışma, yo-ğun bakım hastalarında 30 güne kadar sürekli deksmedetomidin sedasyonu kullanıldığında kabul edilebilir bir güvenlik profili göstermiştir (Jakob ve ark., 2012). Fizyolojik uyku döngüsünü destekleyen deksmedetomidinin, hastada uyarılabilirliği ve bilişsel kooperasyonu muhafaza ederek deliryum riskini azalttığı varsayılmaktadır (Maldonado ve ark., 2009). Dexmedetomidin ayrıca, uyanık fiberoptik entübasyonda, epilepsi cerrahisi ve uyanık kraniotomi gibi nöro cerrahi işlemlerinde işlemsel sedasyon amacıyla kullanım için onay almıştır (Gerlach, Murphy, & Dasta, 2009).

2.2. Analjezik Etkileri

α 2-agonistlerinin analjezik etkilerine, merkezi sinir sistemi ve me-dulla spinalis düzeyindeki α 2-reseptörlerine bağlanmanın aracılık ettiği düşünülmektedir. Ağrı iletimi; internöronların hiperpolarizasyonu ile P maddesi ve glutamat gibi pronosiseptif transmitterlerin salınımındaki azalmaya bağlı olarak baskılanmaktadır (Grewal, 2011). Bununla birlikte, deksmedetomidinin analjezik özelliklerinin, hafif ile derin sedasyon düzeylerinde belirginleşmediği gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde tek başına uygulandığında deksmedetomidin, 1,23 ng/mL plazma konsantrasyonuna kadar termal veya elektriksel uyarılara karşı yeterli analjezi sağlama-maktadır (Angst ve ark., 2004). Sonuç olarak, deksmedetomidinin primer analjezik etkinliği halen tartışmalıdır; her ne kadar opioid-sparing etkisi tanımlanmış ve lokorejyonel anestezi teknikleriyle kombine edildiğinde analjeziyi desteklediği görülmüş olsa da bu durumun kısmen değişen algı ve anksiyolitik etkiden kaynaklana-bileceği düşünülmektedir.

2.3. Kardiyovasküler Etkileri

Deksmedetomidin, düşük plazma konsantrasyonlarında hipotan-siyon ve daha yüksek plazma konsantrasyonlarında hipertansiyon ile sonuçlanan tipik bir iki fazlı hemodinamik yanıt üretir (Bloor ve ark., 1992). Yüksek bir plazma konsantrasyonu ile sonuçlanan iv bolus deksmedetomidin uygulaması, kalp hızında belirgin bir düşüş ile kan basıncında bir artışa neden olur. Bu aşamada, sistemik vasküler dirençte belirgin bir artış gösterilmiştir. Bunun, periferik vazokonstriksiyona ve dolayısıyla hipertansiyona neden olan vasküler düz kaslardaki α 2-reseptör aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkilere, muhtemelen baroseptör refleksinin neden olduğu kalp atış hızında hızlı bir azalma eşlik eder (Ebert ve ark., 2000). Birkaç dakika sonra, deksmedetomidinin plazma konsantrasyonları düştüğünde, deksmedetomidin ayrıca vasküler endotelial hücrelerde α 2-reseptörlerini aktive ederek

vazodilatasyona neden olduğundan vazokonstriksiyon azalır (Talke ve ark., 2005). Bu durum, presinaptik α_2 -adrenoreseptörlerin katekolaminlerin sempatik salınımını ve artan vagal aktiviteyi inhibe etmesi ile hipotansif bir faz ile sonuçlanır. Başlangıç ile karşılaştırıldığında ortalama arteriyel kan basıncında %13-27 oranında ortalama bir düşüş gözlemlendiği ve ilk dozdan sonra da uzun bir süre devam ettiği bildirilmiştir. Dolaşımdaki plazma katekolaminlerinde %60-80 oranında sürekli doza bağlı azalma, deksmedetomidinin bu uzun süreli sempatolitik etkileri ile tutarlı bulunmuştur (Ebert ve ark., 2000). İntravenöz bolus veya hızlı yükleme dozundan sonra ilk yüksek plazma konsantrasyonlarında olduğu gibi, daha yüksek idame dozları da ortalama arteriyel basınçta progresif artışlarla ilişkilidir. Hipertansif etkiler, $1,9-3,2 \text{ ngmL}^{-1}$ arasındaki konsantrasyonlarda hipotansif etkileri sınırlar (Weerink ve ark., 2017). Sağlıklı gönüllülerde Deksmetomidin $0-15 \text{ ng/mL}$ arasındaki plazma konsantrasyonlarında azalan kalp atım hızı ile kardiyak atımın kademeli olarak azaldığı saptanmış, bununla birlikte, plazma konsantrasyonları 5.1 ngmL^{-1} 'yi geçene kadar atım hacminde herhangi bir azalma görülmemiştir (Ebert ve ark., 2000).

Yüksek deksmedetomidin plazma konsantrasyonları, sistemik ve pulmoner vasküler dirençte önemli artışlarla ilişkilidir ve bu da pulmoner ve sistemik hipertansiyona neden olabilir (Kaur & Singh, 2011). Bu, özellikle yeterli kalp debisi sağlamak için kalp atış hızının önemli olduğu, bilinen kalp sorunları olan hastalarda sınırlayıcı bir faktör olabilir. Gerekirse, yükleme dozu miktarı azaltılarak veya yükleme dozunun uygulanma süresi artırılarak yüksek plazma konsantrasyonlarından kaçınılabilir.

2.4. Solunumsal Etkileri

$2,4 \text{ ngmL}^{-1}$ ye kadar terapötik plazma konsantrasyonlarında, CO_2 'ye solunum tepkisinin korunmasıyla birlikte minimal solunum depresyonu görülür (Venn, Karol, & Grounds, 2002). Deksmetomidin sedasyonu sırasında doğal uyku durumuna benzer hiperkapnik uyarılma fenomenleri görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada ortalama plazma konsantrasyonları yaklaşık $0,66 \text{ ngmL}^{-1}$ olan deksmedetomidin ile sedatize edilmiş genç sağlıklı gönüllülerde hiperkapni ve hipoksiye verilen solunum yanıtında önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (Lodenius ve ark., 2016). Hiperkapnik solunum yanıtının yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle yaşlı hastalar, genç sağlıklı gönüllülere göre solunum depresyonuna karşı daha duyarlıdır. Diğer sedatif, hipnotik veya analjezik ajanlarla birlikte uygulandığında, sedatif etkinin arttığı ve solunum depresyonu veya apne riskinin arttığı rapor edilmiştir (Ho, Chen, & Karmakar, 2005). Tüm bu bilgiler ışığında deksmedetomidinin yoğun bakım ortamında yalnızca sürekli kardiyak ve solunum monitörizasyonu altındaki hastalarda kullanılması önerilmektedir.

3. Günübirlik Anesteziye Klinik Uygulama Alanları

3.1. Premedikasyon: Deksmetomidin, preoperatif dönemde hem anksiyoliz sağlaması hem de sempatik yanıtı baskılayarak hemodinamik stabiliteye katkıda bulunması nedeniyle etkili bir premedikasyon ajanıdır. Midazolam ile karşılaştırıldığında, postoperatif solunum depresyonu riskini artırmadan benzer bir anksiyoliz düzeyi sunması avantajlıdır (Blaudszun, Lysakowski, Elia, & Tramer, 2012). Oral yolla uygulanan $4 \mu\text{gkg}^{-1}$ deksmedetomidin ön ilaçlamasının, genel anestezi altında trakeal entübasyonun neden olduğu stres reaksiyonunu stabil hemodinamik değişiklikler ve daha düşük kortizol seviyesiyle inhibe etmede etkili bir yöntem olduğu bulunmuştur (Xiong ve ark., 2022). Bir meta-analiz, deksmedetomidin premedikasyonunun, ebeveyn ayrılması ve maske kabulü sırasında tatmin edici sedasyon sağlamada midazolamdan daha etkili olduğunu göstermiştir (Sun, Lu, Huang, & Jiang, 2014). Ek olarak, deksmedetomidin, kurtarma analjeziğine duyulan ihtiyacı azaltmak ve ameliyat sonrası ajitasyon, deliryum ve titremeyi azaltmak gibi önemli klinik faydalar sağlayabilir (Liu, Li, Kang, & Wang, 2021).

3.2. İntraoperatif Sedasyon: Monitörize anestezi bakımı sırasında deksmedetomidin, hastanın uyarılabilir kaldığı "koopere sedasyon" sağlamasıyla öne çıkar. Propofol ile kıyasla havayolu obstrüksiyonu riskini minimize ederken, hastanın işlem sırasında komutlara yanıt verebilmesine olanak tanır (Candiotti ve ark., 2010). Ketamin ve midazolam ile karşılaştırıldığında, deksmedetomidinin ketamin ile kullanıldığında daha üstün bir analjezik etki sağladığı, cerrah için daha iyi koşullar sunduğu ve midazolam ve ketamin kombinasyonuna kıyasla hasta memnuniyetini artırdığı bulunmuştur (Rasheed ve ark., 2015).

3.3. Genel Anestezi Adjuvanı: Genel anestezi sırasında deksmedetomidin kullanımı, inhalasyon ajanlarının minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) ve intraoperatif opioid ihtiyacını anlamlı ölçüde azaltır. Bu "opioid-sparing" etkisi, özellikle günübirlik cerrahide hızlı derlenme ve erken mobilizasyon açısından kritiktir (Tsaousi, Pourzitaki, Aloisio, & Bilotta, 2018). Açık kalp ameliyatı geçiren hastaların ameliyat içi kayıtlarını inceleyen bir çalışma, kılavuzda önerilen dozda ($0,2-0,7 \mu\text{gkg}^{-1}\text{saat}^{-1}$) anestezi desteği olarak uygulanan deksmedetomidinin, daha düşük bir doza kıyasla, kalp ameliyatlarında hemodinamik performansı iyileştirdiğini, ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon insidansını önemli ölçüde azalttığını, kardiyak yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısalttığını ve daha iyi bir prognoz sağladığını göstermiştir (Fan ve ark., 2025). Ek olarak, genel anesteziye adjuvan olarak kullanılan ve anestezi derinliğinin entropi analizi ile sürekli olarak izlendiği bir çalışmada, opioid kullanılmadan sadece deksmedetomidinin sürekli infüzyonunun, yeterli anestezi derinliğine ulaşmak için gereken sevofluran miktarını azalttığı bulunmuştur (Patel, Engineer, Shah, & Madhu, 2013).

4. Günübirlik Cerrahiye Özel Avantajlar

4.1. Postoperatif Bulantı ve Kusma (PONV) Üzerine Etkileri:

Deksmedetomidinin PONV riskini azaltmadaki rolü, primer bir antiemetik etkiden ziyade, opioid tüketimini anlamlı derecede düşüren sekonder bir mekanizmaya dayanmaktadır. Literatürde, deksmedetomidin kullanımının intraoperatif ve erken postoperatif dönemde opioid ihtiyacını azalttığı ve buna bağlı olarak opioid kaynaklı bulantı ve kusma insidansını %20-30 oranında düşürdü-ğü gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2023). Ayrıca, sempatolitik etkisiyle gastrointestinal sistem üzerindeki stres yanıtını modüle ederek derlenme ünitesinde daha stabil bir seyir sağlar.

4.2. Postoperatif Deliryum ve Ajitasyon: Özellikle pediatrik günübirlik cerrahi hastalarında sevofluran veya desfluran gibi inha-lasyon ajanları sonrası görülen "derlenme ajitasyonu", deksmedetomidin kullanımıyla önemli ölçüde engellenebilmektedir. Deksmedetomidin, beyin sapındaki lokus coeruleus üzerinde agonist etki göstererek fizyolojik uykuyu taklit eden bir sedasyon sağlar. Bu mekanizma, hastanın çevreye karşı farkındalığını korurken ajitasyon eşiğini yükseltir; böylece daha kontrollü ve sakin bir uyanma profili ortaya çıkar. Yapılan meta-analizler, perioperatif düşük doz deksmedetomidin infüzyonunun pediatrik vakalarda ajitasyon skorlarını anlamlı düzeyde düşürdüğünü doğrulamakta-dır (Pickard, Davies, Birnie, & Beringer, 2014).

4.3. Analjezik Kalitesi: Deksmedetomidin, multimodal analjezi konseptinin kritik bir bileşeni olarak kabul edilir. Sadece bir seda-tif değil, aynı zamanda hem spinal kordda dorsal boynuz düzeyinde hem de supraspinal düzeyde α 2-adrenerjik reseptörler üzerin-den analjezik sinerji oluşturur. NSAİİ'ler, parasetamol veya lokal anesteziklerle kombine edildiğinde, ağrı iletimini farklı yollardan inhibe ederek toplam analjezi kalitesini artırır. Bu durum, günübirlik hastalarda cerrahi sonrası evde geçirilen sürede daha düşük ağrı skorları ve daha az kurtarıcı analjezik ihtiyacı olarak klinik çıktıya yansır (Schnabel ve ark., 2013).

5. Günübirlik Hastalarda Dikkat Edilmesi Gereken Sınırlılıklar

5.1. Hemodinamik Yan Etkiler: Deksmedetomidin kullanımı, doza bağımlı olarak gelişen bradikardi ve karakteristik bir bifazik kan basıncı yanıtı ile ilişkilidir. Özellikle hızlı yükleme dozları sonrasında, periferik α 2-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu geçici bir hipertansiyon ve refleks bradikardi gözlenebilir. Bu fazı, santral sempatolitik etkinin baskın hale gelmesiyle ortaya çıkan sistemik hipotansiyon izler. Günübirlik anestezide, otonomik dengesi hassas olan veya kronik beta-bloker kullanan hastalarda bu hemodinamik salınımlar risk oluşturabilir; bu nedenle yavaş infüzyon hızları ve dikkatli titrasyon önerilmektedir (Ebert ve ark., 2000).

5.2. Derlenme ve Taburculuk Süreleri: Günübirlik anestezi hasta-larında en kritik başarı kriteri, hastanın güvenli ve hızlı bir şekilde taburcu edilmesidir. Deksmetomidin, yüksek dozlarda veya cerrahinin bitimine çok yakın sonlandırıldığında rezidüel sedasyon yaparak Aldrete skorunun yükselmesini ve dolayısıyla taburculuk süresini geciktirebilir. Çalışmalar, $0.5-0.7 \mu\text{kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ dozlarını aşmayan infüzyonların derlenme sürelerini anlamlı ölçüde uzatmadığını gösterse de yüksek dozların motor fonksiyonlar ve bilişsel oryantasyon üzerinde uzamış etkileri olabileceği bildirilmiştir (C. Lee, Kim, & Kim, 2013).

6. Sonuç

Deksmetomidin, sunduğu kooperatif sedasyon, opioid tasarrufu sağlayan analjezik desteği ve pediatrik vakalarda derlenme ajitasyonunu önleme kapasitesi ile günübirlik anestezide güçlü bir seçenek haline gelmiştir. Gelecekte, ilacın iv olmayan (intranazal, bukkal) uygulama yollarının premedikasyonda daha yaygın kullanılması ve ERAS (Cerrahi Sonrası Hızlı İyileşme) protokollerine daha entegre bir rol alması beklenmektedir. Bununla birlikte, hemodinamik yan etki profili ve taburculuk üzerindeki potansiyel geciktirici etkileri nedeniyle, her hasta için bireyselleştirilmiş dozaj stratejilerinin geliştirilmesi önemini korumaktadır.

Özellikle günübirlik cerrahide hasta sirkülasyonunun hızı göz önüne alındığında, deksmedetomidinin "uyanık sedasyon" profili, postoperatif bilişsel fonksiyonların korunması açısından kritik bir avantaj sunmaktadır. Gelecek projeksiyonlarında, bu ajanın sadece bir sedatif değil, aynı zamanda kronik ağrı gelişimini önleyebilecek bir nöromodülatör olarak multimodal yaklaşımlardaki yerinin sağlamlaşacağı öngörülmektedir. İlacın farmakokinetik özelliklerini daha iyi yönetebilen akıllı infüzyon sistemlerinin ve hedef kontrollü infüzyon (TCI) modellerinin yaygınlaşması, günübirlik hastalarda görülebilecek bradikardi ve uzamış sedasyon gibi sınırlılıkları minimize ederek, deksmedetomidini anestezi pratiğinin vazgeçilmez bir bileşeni haline getirecektir.

Referanslar:

- Afonso, J., & Reis, F. (2012). Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 62(1), 118-133.
- Angst, M. S., Ramaswamy, B., Davies, M. F., & Maze, M. (2004). Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*, 101(3), 744-752.
- Anttila, M., Penttilä, J., Helminen, A., Vuorilehto, L., & Scheinin, H. (2003). Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 56(6), 691-693.
- Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elia, N., & Tramer, M. R. (2012). Effect of perioperative systemic alpha-2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*.
- Bloor, B. C., Frankland, M., Alper, G., Raybould, D., Weitz, J., & Shurtliff, M. (1992). Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 263(2), 690-697.
- Candiotti, K. A., Bergese, S. D., Bokesch, P. M., Feldman, M. A., Wisemandle, W., Bekker, A. Y., & Group, M. S. (2010). Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesthesia & Analgesia*, 110(1), 47-56.
- Castoro, C., Bertinato, L., Baccaglini, U., Drace, C., & McKee, M. (2007). Policy Brief: Day Surgery: Making it Happen.
- De Wolf, A. M., Fragen, R. J., Avram, M. J., Fitzgerald, P. C., & Rahimi-Danesh, F. (2001). The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesthesia & Analgesia*, 93(5), 1205-1209.
- Dutta, S., Lal, R., Karol, M. D., Cohen, T., & Ebert, T. (2000). Influence of cardiac output on dexmedetomidine pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(4), 519-527.
- Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D., & Colino, M. D. (2000). The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93(2), 382-394.
- Fan, Z.-W., Li, S.-L., Tang, Y.-X., Qiang, W.-M., Wu, Y.-T., Ge, J.-Y., . . . Li, K.-S. (2025). Effect of Low-Dose Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant on Intraoperative Hemodynamics and Prognosis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1-10.

- Fu, G., Xu, L., Chen, H., & Lin, J. (2025). State-of-the-art anesthesia practices: a comprehensive review on optimizing patient safety and recovery. *BMC surgery*, 25(1), 32.
- Gerlach, A. T., Murphy, C. V., & Dasta, J. F. (2009). An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(12), 2064-2074.
- Grewal, A. (2011). Dexmedetomidine: new avenues. In (Vol. 27, pp. 297-302): Medknow.
- Ho, A.-H., Chen, S., & Karmakar, M. (2005). Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. *British journal of anaesthesia*, 95(6), 773-775.
- Iirola, T., Ihmsen, H., Laitio, R., Kentala, E., Aantaa, R., Kurvinen, J.-P., . . . Olkkola, K. (2012). Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *British journal of anaesthesia*, 108(3), 460-468.
- Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., . . . Investigators, D. f. L.-T. S. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*, 307(11), 1151-1160.
- Karol, M. D., & Maze, M. (2000). Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 14(2), 261-269.
- Kaur, M., & Singh, P. (2011). Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesthesia Essays and Researches*, 5(2), 128-133.
- Kemp, K. M., Henderlight, L., & Neville, M. (2008). Precedex: is it the future of cooperative sedation? *Nursing2024*, 38, 7-8.
- Lee, C., Kim, Y.-D., & Kim, J.-N. (2013). Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean journal of anesthesiology*, 64(4), 301-307.
- Lee, S. (2019). Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean journal of anesthesiology*, 72(4), 323-330.
- Lee, S., Kim, B. H., Lim, K., Stalker, D., Wisemandle, W., Shin, S. G., . . . Yu, K. S. (2012). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(6), 698-703.
- Lemos, P., Pinto, A., Morais, G., Pereira, J., Loureiro, R., Teixeira, S., & Nunes, C. S. (2009). Patient satisfaction following day surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 21(3), 200-205.

- Liu, X., Li, Y., Kang, L., & Wang, Q. (2021). Recent advances in the clinical value and potential of dexmedetomidine. *Journal of Inflammation Research*, 7507-7527.
- Lodénius, Å., Ebberyd, A., Hårdemark Cedborg, A., Hagel, E., Mkrtchian, S., Christensson, E., . . . Jonsson Fagerlund, M. (2016). Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers. *Anesthesiology*, 125(4), 700-715.
- Maldonado, J. R., Wysong, A., Van Der Starre, P. J., Block, T., Miller, C., & Reitz, B. A. (2009). Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, 50(3), 206-217.
- Medeiros, H., Amaral, S., Lombardi, R. A., Korn, E., Mueller, A., Trevisan, L. P., . . . Sabouri, A. S. (2025). Effects of combined intrathecal dexmedetomidine and local anaesthetic on analgesia duration of spinal anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British journal of anaesthesia*.
- Patel, C. R., Engineer, S. R., Shah, B. J., & Madhu, S. (2013). The effect of dexmedetomidine continuous infusion as an adjuvant to general anesthesia on sevoflurane requirements: A study based on entropy analysis. *Journal of anaesthesiology clinical pharmacology*, 29(3), 318-322.
- Pickard, A., Davies, P., Birnie, K., & Beringer, R. (2014). Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative α_2 -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *British journal of anaesthesia*, 112(6), 982-990.
- Quemby, D. J., & Stocker, M. E. (2014). Day surgery development and practice: key factors for a successful pathway. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 14(6), 256-261.
- Rasheed, M. A., Punera, D. C., Bano, M., Palaria, U., Tyagi, A., & Sharma, S. (2015). A study to compare the overall effectiveness between midazolam and dexmedetomidine during monitored anesthesia care: A randomized prospective study. *Anesthesia Essays and Researches*, 9(2), 167-172.
- Rodrigues, A. D., & Roberts, E. M. (1997). The in vitro interaction of dexmedetomidine with human liver microsomal cytochrome P4502D6 (CYP2D6). *Drug metabolism and disposition*, 25(5), 651-655.
- Schnabel, A., Reichl, S. U., Poepping, D. M., Kranke, P., Pogatzki-Zahn, E. M., & Zahn, P. K. (2013). Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Anesthesia*, 23(2), 170-179.
- Sun, Y., Lu, Y., Huang, Y., & Jiang, H. (2014). Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Anesthesia*, 24(8), 863-874.

- Talke, P., Stapelfeldt, C., Lobo, E., Brown, R., Scheinin, M., & Snapir, A. (2005). Alpha-2B adrenoceptor polymorphism and peripheral vasoconstriction. *Pharmacogenetics and genomics*, 15(5), 357-363.
- Tsaousi, G. G., Pourzitaki, C., Aloisio, S., & Bilotta, F. (2018). Dexmedetomidine as a sedative and analgesic adjuvant in spine surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(11), 1377-1389.
- Välitalo, P. A., Ahtola-Sätälä, T., Wighton, A., Sarapohja, T., Pohjanjousi, P., & Garratt, C. (2013). Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in critically ill patients. *Clinical drug investigation*, 33(8), 579-587.
- van Hoorn, C. E., Flint, R. B., Skowno, J., Davies, P., Engelhardt, T., Lalwani, K., . . . de Graaff, J. C. (2021). Off-label use of dexmedetomidine in paediatric anaesthesiology: an international survey of 791 (paediatric) anaesthesiologists. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 625-635.
- Venn, R., Karol, M., & Grounds, R. (2002). Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *British journal of anaesthesia*, 88(5), 669-675.
- Vuyk, J., Sitsen, E., & Reekers, M. (2015). Intravenous anesthetics. *Miller's anesthesia*, 8, 858.
- Weerink, M. A., Struys, M. M., Hannivoort, L. N., Barends, C. R., Absalom, A. R., & Colin, P. (2017). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clinical pharmacokinetics*, 56(8), 893-913.
- Xiong, J., Gao, J., Pang, Y., Zhou, Y., Sun, Y., & Sun, Y. (2022). Dexmedetomidine premedication increases preoperative sedation and inhibits stress induced by tracheal intubation in adult: a prospective randomized double-blind clinical study. *BMC anesthesiology*, 22(1), 398.
- Yoo, H., Irola, T., Vilo, S., Manner, T., Aantaa, R., Lahtinen, M., . . . Jusko, W. J. (2015). Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(10), 1197-1207.
- Zhang, X., Wang, R., Lu, J., Jin, W., Qian, Y., Huang, P., . . . Li, Y. (2016). Effects of different doses of dexmedetomidine on heart rate and blood pressure in intensive care unit patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(1), 360-366.
- Zhao, W., Li, J., Wang, N., Wang, Z., Zhang, M., Zhang, H., . . . Yu, D. (2023). Effect of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in patients under general anaesthesia: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 13(8), e067102.

litr.

BÖLÜM 30

Çocuk ve Adölesanlarda Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu ve Beslenme Yaklaşımı

Hülya Yılmaz¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3256-5378

GİRİŞ

Çocukluk evresinde beslenme, sadece biyolojik bir gelişim gereksinimi değil, aynı zamanda karmaşık psikososyal dinamiklerin ve fizyolojik süreçlerin bir bileşkesidir. Literatürde çocukluk çağı yeme bozuklukları, yalnızca besinsel yetersizliklerle sınırlı kalmayıp; bireyin fiziksel büyümesini, sosyal uyum kapasitesini ve aile içi ilişkilerini ciddi düzeyde etkileyen klinik tablolar olarak tanımlanmaktadır (Lock & Le Grange, 2015). Geleneksel yaklaşımlar yeme bozukluklarını uzun süre ergenlik ve yetişkinlik dönemine özgü Anoreksiya Nervoza ve Bulimiya Nervoza ekseninde değerlendirmiş olsa da, güncel araştırmalar okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda bu kalıpların dışında kalan, özgün yeme davranış bozukluklarının varlığını ve önemini kanıtlamıştır (Bryant-Waugh, 2010). DSM-5-TR ile birlikte yeme ve beslenme bozuklukları bütüncül bir kategoride toplanmış, çocukluk döneminin gelişimsel özellikleri göz önüne alınarak yeni tanımlamalar getirilmiştir. Bu bölümdeki en kritik yeniliklerden biri Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID)'dur. Bu kapsamda, "Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5-TR)" ve "Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-11)" temel alınarak, Kaçınan/kısıtlayıcı yeme bozukluğunun etiyolojik kökenleri ve klinik değerlendirme süreçleri ve beslenme yaklaşımı sistematik bir biçimde ele alınacaktır (APA, 2022; WHO, 2019).

Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID)

DSM-V ile literatüre giren Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID), daha önceki "bebeklik veya erken çocukluk dönemi beslenme bozukluğu" tanısının kapsamını genişleterek; yaş sınırlamasını ortadan kaldırmış ve ergenlik ile yetişkinlik dönemlerini de içerecek şekilde evrenselleştirmiştir. Bu bozukluğun temel ayırt edici özelliği, besin alımındaki kısıtlamanın veya kaçınma davranışının doğrudan klinik sonuçlara yol açmasıdır (APA, 2022). Tablo 1'de Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu'nun DSM-5TR 'ye göre tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 1. Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu DSM-V-TR Tanı Kriterleri (APA, 2022)

A	Besinlere karşı ilgisizlik, duyuşal özelliklerden kaçınma veya olumsuz sonuçlardan korkma nedeniyle yeterli beslenememe. Bu durum; belirgin kilo kaybı (veya büyüme duraksaması), besin öğesi eksikliği, enteral beslenmeye bağımlılık veya psikososyal işlev bozukluğu ile sonuçlanmalıdır. Aşağıdakilerden biri (veya daha fazlası) ile ilişkili bir yeme veya beslenme bozukluğu (örneğin, yeme veya yemeğe karşı belirgin ilgisizlik; yiyeceğin duyuşal özelliklerine dayalı kaçınma, yemenin olumsuz sonuçları hakkında endişe): 1. Önemli oranda ağırlık kaybı (çocuklar için ise optimal vücut ağırlığının sağlanamaması ya da büyüme geriliği). 2. Önemli derecede besin öğesi yetersizlikleri. 3. Oral besin takviyelerine veya enteral beslenmeye bağımlılık. 4. Psikososyal işlevsellikte belirgin bozulma.
B	Davranış, gıdaya erişim sorunu veya kültürel/dinsel uygulamalarla açıklanamaz.
C	Bu yeme bozukluğu Anoreksiya Nervoza veya Bulimiya Nervoza seyri sırasında münhasıran ortaya çıkmaz. Ayrıca, bireyin vücut ağırlığını veya şeklini deneyimleme biçiminde bir bozulmaya dair herhangi bir kanıt yoktur.
D	Sorun tıbbi bir duruma veya başka bir ruşsal bozukluğa eşlik ediyorsa, yeme kısıtlamasının düzeyi mevcut hastalıktan beklenen şiddetin çok üzerinde olmalıdır.

Tanısal Özellikler

ARFID tanısı konulabilmesi için beslenme davranışındaki bozulmanın aşağıdaki sonuçlardan en az biriyle ilişkili olması gerekmektedir (Kriter A):

Klinik Düzeyde Ağırlık Kaybı: Yetişkinlerde belirgin kilo kaybı, gelişim çağındaki çocuklarda ise büyüme eğrisinde (boy ve kilo artışında) duraksama veya gerileme.

Besinsel Yetersizlikler: Vücut fonksiyonlarını etkileyen ciddi vitamin, mineral veya makro besin ögesi eksiklikleri.

Beslenmeye Bağımlılık: Enerji ihtiyacının karşılanması için oral takviyelere veya enteral beslenme yöntemlerine ihtiyaç duyulması.

Psikososyal İşlevsellikte Bozulma: Yeme alışkanlıklarının sosyal yaşantıyı ve günlük rutinleri kısıtlaması (APA, 2022).

Tanısal Göstergeler ve Klinik Şiddetin Değerlendirilmesi

Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID) tanısında, klinik tabloyu belirleyen unsurlar yalnızca kalori alımıyla sınırlı değildir. Tanı süreci, biyopsikososyal bir perspektifle ele alınmalı ve kapsamlı bir değerlendirme protokolü izlenmelidir.

Besinsel Yetersizlik ve Fiziksel Komplikasyonlar (Kriter A2)

Anlamlı besin ögesi eksikliğinin tayini; diyet alımının analizi, ayrıntılı fiziksel muayene ve laboratuvar tetkiklerini içeren bir klinik değerlendirmeye dayanır. ARFID kaynaklı fiziksel etkiler, şiddet bakımından Anoreksiya Nervoza ile benzerlik gösterebilir. Bu bağlamda hastalarda; hipotermi (düşük vücut ısısı), bradikardi (düşük kalp hızı) ve anemi gibi ciddi fizyolojik bulgular saptanabilir. Özellikle bebeklik dönemindeki vakalarda, beslenme yetersizliği hayati risk taşıyan malnütrisyon tablolarına evrilebilmektedir.

Destekleyici Beslenme Bağımlılığı (Kriter A3)

Kriter A3 kapsamında tanımlanan "bağımlılık", bireyin yeterli besin alımını sürdürebilmesi ve metabolik dengesini koruyabilmesi için tıbbi takviyelere ihtiyaç duyması durumudur. Bu bağımlılık şu formlarda klinikleşebilir:

- Büyüme geriliği gösteren ve nazo-gastrik tüp ile beslenen bebekler.
- Nörogelişimsel bozukluklar sebebiyle tam besleyici destek ürünlerine bağımlı olan çocuklar.
- Altta yatan organik bir tıbbi neden olmaksızın, gastrostomi veya tam oral nutrisyonel solüsyonlarla hayatiyetini sürdüren bireyler.

Psikososyal İşlevsellikteki Bozulma (Kriter A4)

Beslenme bozukluğunun sosyal yaşamı felç etmesi, tanı için belirleyici bir eşiktir. Bireyin okul veya iş yaşamına adaptasyon sağlayamaması, sosyal yemek ortamlarından kaçınması ve kişilerarası ilişkilerini sürdürememesi "belirgin işlev bozukluğu" olarak kabul edilir. Ayrıca, aile dinamiklerindeki ciddi aksamalar da (örneğin; evde sadece belirli sınırlı gıdalara izin verilmesi, gıdayı temin etmek için spesifik market veya restoranlara aşırı bağımlılık gibi rutin dışı düzenlemeler) bu kriter kapsamında değerlendirilir.

Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID) Epidemiyolojisi

Sağlık hizmetlerinin planlanması için doğru epidemiyolojik veriler elzemdir. ARFID'in başlangıcı, yaygınlığı ve dağılımının anlaşılması; risk gruplarının tespit edilmesine ve araştırma önceliklerinin belirlenmesine olanak tanır (Bryant-Waugh, 2019). Ancak günümüzde, ARFID üzerine henüz yeterli düzeyde sağlam epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Dinkler ve Bryant-Waugh (2021) tarafından yapılan güncel bir incelemede, genel popülasyondaki ARFID yaygınlığına dair şu veriler öne çıkmaktadır:

- **Genel Popülasyon:** Nokta prevalans tahminleri %0,3 ile %15,5 arasında geniş bir yelpazede rapor edilmiştir. Bu değişkenlik; yaş grubu, coğrafi konum ve tarama yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.
- **Klinik Popülasyon:** Yeme bozukluğu merkezleri ve beslenme kliniklerinde prevalans oranları %5 ile %32 arasında tahmin edilmektedir (Ornstein ve ark., 2013).
- **Diğer Klinik Alanlar:**
 - Pediatrik Gastroenteroloji: %1,5 – %8
 - Yetişkin Nöro-gastroenteroloji: %6,3
 - Pediatrik Jinekoloji: %3,7
 - Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Kohortu: %21 (Bu veri, nöroçeşitlilik ile yüksek düzeyde eş tanı riskine işaret etmektedir).

Demografik Özellikler: Cinsiyet ve Etnisite

Mevcut literatür etnisite konusunda kısıtlı bilgi sunsa da, genel popülasyon çalışmaları erkek/kadın oranının nispeten eşit olduğunu göstermektedir (Dinkler & Bryant-Waugh, 2021). Watts ve arkadaşlarının (2023) 261 kişilik klinik örnekleminde yaptığı çalışma da bu eşitliği ve ARFID'i tetikleyen üç temel faktörün (duyusal kaçınma, ilgisizlik, korku) her iki cinsiyette de benzer şekilde görüldüğünü doğrulamıştır.

Yeme Bozukluğunun Etiyolojisi ve Davranışsal Alt Tipler

Kısıtlayıcı yeme davranışı, bireylerde farklı psikolojik ve fizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir:

Duyusal Hassasiyet Temelli Kaçınma: Bireyin besinin dokusu, kokusu, rengi, tadı veya sıcaklığı gibi duyusal niteliklerine karşı aşırı duyarlılık göstermesidir. Literatürde "seçici yeme" veya "besin neofobisi" olarak da adlandırılan bu durum, bazen sadece belirli markaların tüketilmesi veya başkalarının yediği yemeğin kokusuna tahammül edememe şeklinde tezahür

edebilir. Bu tablo, özellikle otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde sıkça gözlenmektedir.

Aversif Deneyimlere Bağlı Şartlanma: Boğulma tehlikesi, travmatik gastrointestinal müdahaleler (örneğin özofagoskopi) veya tekrarlayan kusma atakları gibi olumsuz deneyimler sonrası gelişen korku temelli kaçınmadır. Geçmişte bu durumlar "fonksiyonel disfaji" gibi terimlerle de tanımlanmıştır.

Yemeye Karşı Genel İlgisizlik: Herhangi bir duyuusal hassasiyet veya korku olmaksızın, yeme eylemine karşı belirgin bir motivasyon eksikliği ve iştahsızlık durumudur (APA, 2022).

Yeme Bozukluğunun Gelişimi ve Klinik Seyri

Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğu (ARFID), yaşam döngüsünün farklı evrelerinde farklı görünümle ortaya çıkabilen dinamik bir süreçtir. Bozukluğun başlangıç zamanı ve seyri, genellikle altta yatan nedensel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir (APA, 2022).

Erken Dönem Başlangıç: Besin alımına karşı ilgisizlik veya duyuusal hassasiyet temelli kısıtlamalar, tipik olarak bebeklik veya erken çocukluk evrelerinde (yaşamın ilk on yılında) kristalize olur. Bu durumların yetişkinliğe kadar sürme eğilimi olsa da, duyuusal temelli kaçınma yaşayan bireylerin yetişkinlikte görece normal bir işlevsellik seviyesini koruyabildikleri gözlenmektedir.

Yaştan Bağımsız Başlangıç: Travmatik veya aversif (itici) deneyimlere (boğulma, kusma vb.) bağlı gelişen kaçınma davranışı, her yaş grubunda aniden ortaya çıkabilir.

Gelecek Projeksiyonu: Mevcut literatür, ARFID tanısı ile ileride gelişebilecek Anoreksiya Nervoza veya Bulimiya Nervoza gibi yeme bozuklukları arasında doğrudan bir nedensellik bağı kurmak için henüz yeterli kanıtı sahip değildir (APA, 2022).

Bebeklik ve Çocukluk Döneminde Klinik Belirtiler

Kaçınan/kısıtlayıcı besin alımı bozukluğu, yetişkinlerden ziyade çocuklarda ve ergenlerde daha sık görülmektedir. Bebeklik döneminde ARFID, genellikle beslenme sırasında huzursuzluk, sakinleştirilememe veya tam tersi bir tepkisizlik (apati) ve içe kapanma şeklinde gözlenmektedir. Bu süreçte bakım veren-çocuk etkileşimi kritik bir rol oynamaktadır. Besinin uygun olmayan bir biçimde sunulması veya bebeğin kaçınma davranışının bir "saldırganlık/reddetme" olarak yanlış yorumlanması sorunu derinleştirebilmektedir.

Yetersiz beslenme; iritabilite ve gelişimsel duraksamalara yol açarak beslenme güçlüğü bir kısır döngüye maruz bırakabilir.

Ayırıcı Faktör: Eğer bakım veren kişi değiştiğinde çocuğun kilosu ve yeme davranışı düzeliyorsa; ebeveyn psikopatolojisi, çocuk ihmali veya istismarı gibi çevresel faktörler güçlü birer şüphe kaynağı haline gelmektedir.

Bozukluğun birey üzerindeki etkisi yaşa bağlı olarak farklı alanlarda yoğunlaşmaktadır

Gelişimsel Kayıplar: Prepubertal (ergenlik öncesi) dönemde malnütrisyon; büyüme geriliği, öğrenme potansiyelinin düşmesi ve bilişsel gelişimde duraksama ile sonuçlanabilir.

Psikososyal İşlevsellik: Daha büyük çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde ise temel yıkım sosyal işlevsellik üzerindedir. Sosyal ortamlarda yemek yeme güçlüğü, bireyin ilişkisel kapasitesini sınırlar.

Aile Dinamikleri: Yaş grubu ne olursa olsun, öğün vakitlerinde yaşanan yüksek stres seviyesi aile içi huzuru ve sosyal etkinlikleri olumsuz etkiler (APA, 2022).

Kaçınan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğunda (ARFID) Besin Öğesi Yetersizlikleri ve Klinik Sonuçlar

ARFID tanılı bireylerde gözlenen kısıtlayıcı yeme davranışı, tedavi edilmediği takdirde geniş bir yelpazede biyolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. Besin grubu bazlı kaçınmalar, vücudun ihtiyaç duyduğu spesifik mikro ve makro besin öğelerinin eksikliğine zemin hazırlamaktadır. Özellikle hayvansal kaynaklı ürünleri reddeden hastalarda B12 vitamini, çinko, demir ve protein eksiklikleri sıkça rapor edilmektedir. Bu eksikliklerin klinik yansımaları şu şekildedir:

- **B12 Vitamini Eksikliği:** Enerji metabolizmasında düşüş, büyüme geriliği, dermatolojik sorunlar (kuru cilt), saç kaybı, anemi ve oküler komplikasyonlar (katarakt).
- **Çinko (Zn) Eksikliği:** Büyüme ve gelişme süreçlerinde aksama, tat ve koku duyularında bozulma, bağışıklık sisteminin zayıflaması.
- **Demir (Fe) Eksikliği:** Bilişsel fonksiyonlarda gerileme, dikkat dağınıklığı, irritabilite, termoregülasyon (vücut ısını koruma) güçlüğü ve enfeksiyonlara yatkınlık.
- **Protein Eksikliği:** Yağsız vücut kütlesinde (kas dokusu) kayıp ve kronik yorgunluk

Ayrıca kalsiyum, folat ve A, B, C, D ve K vitaminlerindeki eksiklikler de ARFID hastalarında yaygın olup, her biri kendine özgü sekillere yol açarak hastanın genel sağlık profilini tehdit etmektedir (Thomas vd., 2020).

Değerlendirme Yöntemleri ve Klinik Yaklaşımlar

ARFID hastalarında beslenme durumunun saptanmasında uzmanlar arasında farklı metodolojik yaklaşımlar bulunmaktadır. Literatürde iki temel yöntem öne çıkmaktadır:

1. **Sübjektif Değerlendirme (Besin Tüketim Kaydı):** Hastanın kendi beyanına dayalı beslenme öyküsü alımı. Eksikliklerin tahmini için önemlidir ancak biyokimyasal kanıt sunmaz.
2. **Objektif Değerlendirme (Laboratuvar Tetkikleri):** Kan ve idrar analizleri yoluyla biyokimyasal parametrelerin incelenmesi.

En kapsamlı klinik tabloya, bu iki yöntemin entegre edilmesiyle ulaşılmaktadır. Özellikle profilaktik amaçla multivitamin kullanan veya zenginleştirilmiş besinler tüketen bireylerde, kan değerleri normal çıksa dahi diyet örüntüsündeki temel boşluklar ancak detaylı bir besin tüketim kaydı ile tespit edilebilir (Eddy vd., 2019). Besinsel eksikliklerin saptanması, sadece mevcut durumu tanımlamakla kalmayıp, aynı zamanda tedavi planının merkezinde yer almaktadır. Enerji gereksinimlerinin belirlenmesi, diyet çeşitliliğinin artırılması ve büyüme-gelişmenin optimize edilmesi bu verilere dayanmaktadır. Tespit edilen eksiklikler, doğrudan takviye yoluyla veya tedavi sürecinde diyetle eklenen yeni besinler aracılığıyla düzenlenmesi gerekmektedir (Kambanis & Thomas, 2023).

Kaçıngan/Kısıtlayıcı Besin Alımı Bozukluğunda (ARFID) Beslenme Yaklaşımı

ARFID vakalarında uygulanacak diyetetik müdahalenin doğası, bozukluğun altında yatan temel itici güçlere (ana motivasyonlara) ve mevcut nutrisyonel riskin derecesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tedavi süreci, bireyin spesifik semptom profiline göre özelleştirilmelidir. Beslenme yönetimi, besin reddinin nedenine bağlı olarak iki temel strateji üzerinden yürütülmektedir:

Duyusal Hassasiyet ve Aversif (İtici) Sonuç Korkusu: Bu belirtileri gösteren bireylerde, kalori alımını ve enerji dengesini korumak amacıyla öncelikle hastanın "tercih ettiği/güvenli bulduğu" besinler sunulmalıdır. Bu süreçle eş zamanlı olarak, daha önce reddedilen veya korku duyulan yiyeceklere karşı, çok küçük miktarlarla başlayan kademeli bir maruz bırakma (exposure) programı uygulanmalıdır (Coglan & Otasowie, 2019).

Düşük İlgi ve Zayıf İntroseptif (İçsel) Farkındalık: Yemeğe karşı ilgi azlığı veya açlık sinyallerini algılamada güçlük yaşayan bireyler için yapılandırılmış rutinlerin uygulanması önerilir. Bu yaklaşım; öğün vakitlerinde tutarlılık sağlanmasını, yemek masasında sergilenen olumlu beslenme davranışlarının ödüllendirilmesini ve bireyin mutfak alışverişi veya yemek hazırlığı gibi besin odaklı aktivitelere dahil edilmesini kapsar. Ayrıca, kalori alımını maksimize etmek için porsiyon boyutlarının kademeli olarak artırılması hedeflenmektedir (Mammel & Ornstein, 2017).

Klinik Değerlendirme ve Multidisipliner Yaklaşım

ARFID tanısı alan çocukların yönetiminde temel hedef; besinsel yeterliliğin sağlanması, sağlıklı büyüme eğrisinin yakalanması ve beslenme alışkanlıklarının stabilize edilmesidir. Tanı ve tedavi sürecinde, çocuğun yeme geçmişi, besin tercihleri, öğünlerin gerçekleştiği çevresel koşullar ve hazırlama yöntemlerini içeren derinlemesine bir anamnez alınmalıdır. Bu süreçte uzman bir pediatri diyetisyeninin; ailenin ve çocuğun psikososyal durumunu, bozukluğun süresini ve şiddetini gözeterek multidisipliner bir müdahale planı oluşturması elzemdir (APA, 2022).

Kaynaklar

- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425756>
- Bryant-Waugh, R. (2019). Avoidant restrictive food intake disorder: An illustrative case example. *International Journal of Eating Disorders*.
- Coglan, L., & Otasowie, J. (2019). Avoidant/restrictive food intake disorder: What do we know so far? *BJPsych Advances*, 25(2), 90–98. <https://doi.org/10.1192/bja.2018.48>
- Dinkler, L., & Bryant-Waugh, R. (2021). Assessment of ARFID: What we know and what we need to know. *Current Opinion in Psychiatry*.
- Eddy, K. T., Harshman, S. G., Becker, K. R., Bern, E., Bryant-Waugh, R., Hilbert, A., Katzman, D. K., Lawson, E. A., Manzo, L. D., Menzel, J., Micali, N., Ornstein, R., Sally, S., Serinsky, S. P., Sharp, W., Stubbs, K., Walsh, B. T., Zickgraf, H., Zucker, N., & Thomas, J. J. (2019). Radcliffe ARFID workgroup: Toward operationalization of research diagnostic criteria and directions for the field. *International Journal of Eating Disorders*, 52(4), 361–366. <https://doi.org/10.1002/eat.23042>
- Kambanis, P.E., Thomas, J.J. Assessment and Treatment of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 25, 53–64 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01404-6>
- Lock, J., & Le Grange, D. (2015). *Treatment manual for anorexia nervosa: A family-based approach* (3rd ed.). Guilford Press.
- Mammel, K. A., & Ornstein, R. M. (2017). Avoidant/restrictive food intake disorder: A new eating disorder diagnosis in the diagnostic and statistical manual 5. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(4), 407–413. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000507>
- Thomas, J. J., Becker, K. R., Kuhnle, M. C., Jo, J. H., Harshman, S. G., Wons, O. B., Keshishian, A. C., Hauser, K., Breithaupt, L., Liebman, R. E., Misra, M., Wilhelm, S., Lawson, E. A., & Eddy, K. T. (2020). Cognitive-behavioral therapy for avoidant/restrictive food intake disorder: Feasibility, acceptability, and proof-of-concept for children and adolescents. *The International journal of eating disorders*, 53(10), 1636–1646. <https://doi.org/10.1002/eat.23355>

- Ornstein, R. M., Rosen, D. S., Mammel, K. A., Callahan, S. T., Forman, S., Jay, M. S., Fisher, M., Rome, E., & Walsh, B. T. (2013). Distribution of eating disorders in children and adolescents using the proposed DSM-5 criteria for feeding and eating disorders. *Journal of Adolescent Health*, 53(2), 303–305. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.03.025>
- Watts, R., Archibald, T., Hembry, P., Howard, M., Kelly, C., Loomes, R., Markham, L., Moss, H., Munuve, A., Oros A., Siddall, A., Rhind, C., Uddin M., Ahmad, Z., Bryant-Waugh, R., Hübel, C. (2023). The clinical presentation of avoidant restrictive food intake disorder is largely independent of sex, autism spectrum disorder and anxiety traits [Manuscript submitted for publication]. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2023.02.12.23285723>
- World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>

BÖLÜM 32

Tip 1 Diyabet ve Beslenme Yönetimi

Hülya Yılmaz¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3256-5378

Tip 1 Diyabetin Patofizyolojisi ve Metabolik Temelleri

Tip 1 Diyabet (T1DM), tüm diyabet olgularının yaklaşık %10'unu kapsayan ve erken yaşlarda görülme sıklığı giderek artan kronik bir metabolizma bozukluğudur (Paschou, Papadopoulou-Marketou, Chrousos & Kanaka-Gantenbein, 2018). Bu tablo, pankreastaki beta hücrelerinin hasar görmesiyle ortaya çıkan, mutlak insülin yetersizliği ile karakterize "insülin bağımlı diyabet" türüdür (Mayer-Davis vd., 2018). T1DM'nin temel mekanizması, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün bir yıkıma uğraması ve buna bağlı olarak insülin üretiminin tamamen durmasıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bu hastalığı; etiyojisine göre **Tip 1a** ve **Tip 1b** olmak üzere iki alt grupta sınıflandırmaktadır (ADA, 2014).

İnsülinin Metabolik Fonksiyonları ve Eksikliği

Pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin, vücutta anabolik (yapımcı) süreçleri yöneten ve kan şekerini düzenleyen en kritik hormondur. Normal işlevi insülin; glukozun dokular tarafından emilmesini sağlar, yağ yapımını (lipojenez) stümve yağların parçalanarak (lipoliz) keton cisimciklerine dönüşmesini engeller (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, 2018).

İnsülinin yokluğu durumunda vücutta şu negatif değişimler gözlenir:

- **Glukoz Metabolizması:** Şeker hücre içine giremez ve glikojen olarak depolanamaz.
- **Yağ ve Protein Metabolizması:** Lipoliz artarak serbest yağ asidi çıkışına neden olur; protein sentezi ise duraksar.
- **Klinik Tablo:** Bu süreçlerin sonunda kanda şeker (hiperglisemi), yağ (hiperlipidemi) ve aminoasit (hiperaminoasidemi) seviyeleri yükselir (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, 2018).

Hormonal Dengesizlik ve Katabolik Süreç

Otoimmün yıkım sonucu insülinin azalması, dengeleyici bir mekanizma olan glukagon hormonunun aşırı salgılanmasına yol açar. Bu durum hiperglisemi tablosunu daha da ağırlaştırarak vücudu şiddetli bir yıkım (katabolizma) sürecine sokar. İnsülin eksikliği aynı zamanda vücutta "**kontregülatuar**" (insülin **karşıtı**) hormonların (kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu) artışı tetikler.

Bu hormonal dengesizlik neticesinde şu yıkıcı süreçler yaşanır:

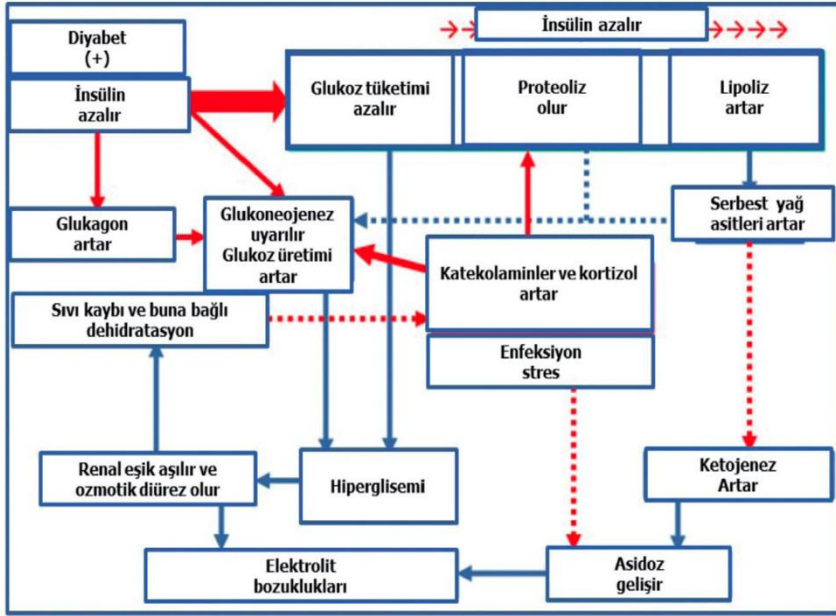
1. **Kas Dokusunda:** Proteinlerin parçalanması (proteoliz).

2. **Karaciğer ve Kaslarda:** Glikojen depolarının şekere dönüştürülmesi (glikojenoliz).

3. **Yağ Dokusunda:** Yoğun yağ yıkımı (lipoliz).

4. **Karaciğerde:** Yeni şeker üretimi (glukoneogenez) ve keton oluşumu.

Tip 1 diyabetli bireylerde, normal açlık durumundan farklı olarak, yüksek şeker seviyelerine rağmen insülin karşıtı hormonların baskısıyla katabolizma derinleşir ve hayati risk taşıyan **hiperketonemi** tablosu gelişir (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, 218). Tip 1 DM’de insülin eksikliği ile başlayan katabolik süreç ve meydana gelen değişimler Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Tip 1 DM’de İnsülin Eksikliği ile Başlayan Katabolik Süreç ve Meydana Gelen Değişimler (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, 218).

Tip 1 DM Epidemiyolojisi

Dünya genelinde, özellikle 15 yaş altı popülasyonda T1DM insidansının (yeni vaka oranı) yükselişte olduğu gözlemlenmektedir. Tahminlere göre, her yıl 15 yaşın altındaki yaklaşık 98.200 çocukta, 20 yaşına kadar olan grupta ise 128.900’den fazla bireyde T1DM gelişmektedir. 2019 verileri, dünya genelindeki Tip 1 diyabetli çocuk ve ergen sayısının 1 milyonu aştığını ortaya koymuştur (IDF, 2020).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre bölgesel dağılım şu şekildedir:

- **Avrupa Bölgesi:** 0-19 yaş arası 296.500 vaka ile en yüksek sayılardan birine sahiptir. Küresel T1DM vakalarının %27'si bu bölgededir.
- **Kuzey Amerika ve Karayipler:** Yaklaşık 121.400 vaka ile küresel toplamın %20'sini barındırır.
- **Ülke Bazlı Veriler:** Yeni tanı alan çocuk ve ergen sayısında Hindistan, ABD ve Brezilya başı çekmektedir. Hindistan, Güneydoğu Asya'daki vakaların %93'ünü oluşturmaktadır. Nüfusa oranla en yüksek insidans hızları ise Kuveyt, Finlandiya ve İsveç'te görülmektedir (IDF, 2020).

Türkiye'deki Durum: Ülkemizde 0-18 yaş grubundaki çocuklarda T1DM insidansı yıllık 10,8/100.000 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında kızlarda (11,3/100.000) görülme sıklığı erkeklere (10,4/100.000) oranla biraz daha yüksektir. Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı şu şekildedir:

- **10-14 yaş:** %40,6 (En yüksek grup)
- **5-9 yaş:** %25,7
- **15-18 yaş:** %18,9
- **0-4 yaş:** %14,8 Türkiye genelinde 0-18 yaş arası çocuklarda T1DM prevalansı ise 0,75/1000 olarak kaydedilmiştir (Yeşilkaya vd., 2017).

Tip 1 Diabetes Mellitus Etiyolojisi

T1DM gelişimi; genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve otoimmün süreçlerin etkileşimiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir yapıya sahiptir. Ancak bu etmenlerin hastalığın başlangıç aşamasındaki kesin rolleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Mayer-Devis vd., 2018).

Genetik Etmenler

T1DM, çok sayıda genin etkileşimiyle ortaya çıkan poligenik bir hastalıktır (31). Yapılan genom araştırmaları, özellikle **HLA (İnsan Lökosit Antijeni)** lokusları başta olmak üzere 60'tan fazla genin hastalık riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Pociot, 2017, Morahan, 2012).

- **HLA Sınıf II Genleri:** Genetik riskin %30-50'si bu bölgeyle ilgilidir. Özellikle 6p21 kromozomunda bulunan mutasyonlar, T1DM için temel duyarlılık noktasıdır.
- **MHC Dışı Lokuslar:** IFIH1, IL2RA, PTPN22 ve CTLA4 gibi genler de riske katkıda bulunur (8, 33, 34).

- **Riskli Genotipler:** HLA-DRB104 ve HLA-DRB103 heterozigot bireyler en yüksek risk grubundadır (8). Özellikle **DR3/4-DQ8** genotipine sahip çocuklarda 5 yaşından önce adacık otoimmünitesi gelişme riski %50 civarındadır.

Aile Öyküsünün Etkisi: Genetik risk, aile öyküsüyle birleştiğinde katlanarak artar. DR3/4-DQ8 veya DR4/DR4 genotipine sahip olup ailesinde T1DM öyküsü olan çocuklarda risk 1/5 iken, aile öyküsü olmayan ancak aynı genotipi taşıyanlarda bu risk 1/20'ye düşmektedir (Steck & Rewers, 2011).

Çevresel Etmenler

Tip 1 Diyabetin (T1DM) etiyolojisinde genetik yatkınlık temel bir zemin hazırlasa da, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin tetikleyici bir rol oynadığına dair güçlü bir bilimsel görüş birliği vardır. Genetik risk yaşam boyu sabit kalmasına rağmen, T1DM'nin yaşamın herhangi bir evresinde gelişebilmesi, genetik olarak hassas bireylerde dışsal bir faktörün otoimmün süreci başlattığını düşündürmektedir (Van Belle, Coppieters & Von Herrath, 2011). Bu kapsamda virüsler, beslenme alışkanlıkları, mikrobiyota bileşimi, sosyo-ekonomik ve coğrafi koşullar gibi pek çok değişken, risk veya koruyucu faktör olarak değerlendirilmektedir.

Viral Enfeksiyonlar ve Mikrobiyota

Enfeksiyon hastalıkları, adacık hücre otoimmünitesini tetikleyen en önemli çevresel unsurlar arasında yer almaktadır. Özellikle erken çocukluk döneminde geçirilen **Enterovirüs** enfeksiyonları ile T1DM gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Laitinen, 2014). Ayrıca konjenital **Rubella** sendromunun da T1DM riskini artırdığı bilinmektedir (Gala, 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin (disbiyoz) bağışıklık sistemi regülasyonunu bozarak patogeneze katkıda bulunduğunu göstermektedir. T1DM tanılı çocuklarda patojenik potansiyeli olan *Clostridium* seviyelerinin daha yüksek, koruyucu özellik taşıyan *Bifidobacterium* seviyelerinin ise daha düşük olduğu ve bu dengesizliğin glisemik kontrolle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Murri vd., 2013).

Diyet ve Toksin Maruziyeti

Besinler ve su yoluyla alınan çeşitli toksik maddeler, pankreas beta hücrelerinde apoptozu (programlı hücre ölümü) tetikleyerek otoimmün süreci başlatabilmektedir (Rewers & Ludvigsson, 2016).

- **Nitrat ve N-nitrozo Bileşikleri:** Özellikle işlenmiş et ürünlerinde bulunan nitrat ve nitritler, bağırsakta nitrozaminlere dönüşerek diyabetojenik etki gösterebilir. Yapılan vaka-kontrol çalışmaları, yüksek miktarda nitrozamin içeren

besin tüketiminin T1DM riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Dahlquist vd., 1990).

- **Kimyasal Ajanlar:** Deneysel çalışmalarda sıkça kullanılan *alloksan* ve *streptozotosin* gibi sitotoksik glukoz analogları, beta hücrelerine doğrudan zarar vererek insülin salınımını durdurmaktadır (Lenzen, 2008).

Erken Dönem Beslenme ve Mevsimsel Etkiler

Beslenme düzenindeki erken dönem değişikliklerin adacık otoantikor oluşumu üzerinde belirleyici olduğu saptanmıştır:

- **Gluten:** Yaşamın ilk üç ayında glüten içeren besinlere başlanması, otoantikor üretiminde belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir (Ziegler, Schmid, Huber, Hummel & Bonifacio, 2003). Gluten kaynaklı polipeptitlerin, HLA-DR aleli taşıyan bireylerde T-hücresi reaktivitesini ve bağırsak inflamasyonunu artırarak beta hücre yıkımına zemin hazırladığı düşünülmektedir (Mojibian vd., 2009).

- **İnek Sütü:** İnek sütü proteinlerine erken maruziyetin de benzer şekilde otoimmüniteyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Yüksek miktarda süt ürünü tüketen duyarlı çocuklarda beta hücrelerine karşı otoimmünite riskinin arttığı gözlemlenmiştir (Virtanen vd., 2012).

Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi ve Takibi

Tip 1 Diyabet yönetiminde glisemik kontrolün etkinliği; Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c) ölçümü, Sürekli Glikoz İzleme (CGM) sistemleri ve Bireysel Kan Glikoz İzlemi (SMBG) yöntemleri ile analiz edilmektedir. Bu parametreler arasında HbA1c, geriye dönük yaklaşık üç aylık ortalama kan şekeri düzeyini yansıtmaları bakımından altın standart olarak kabul edilmektedir (ADA, 2021). Literatürdeki pek çok çalışma, HbA1c değerindeki yüksekliğin diyabetin kronik komplikasyon gelişimi ile doğrudan ve güçlü bir korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1994).).

Bu nedenle, diyabet tanısı alan her bireyde ilk değerlendirmeden itibaren bakım sürecinin rutin bir parçası olarak HbA1c takibi yapılmalıdır. Üç aylık periyotlarla tekrarlanan bu testler, belirlenen glisemik hedeflere ne ölçüde ulaşıldığını ve bu hedeflerin sürdürülebilirliğini denetlemektedir (ADA, 2021). Ayrıca, tanı aşamasından kısa bir süre sonra elde edilen düşük HbA1c seviyelerinin, uzun vadeli komplikasyon riskini azalttığı saptanmıştır (Hofer vd., 2014).

Klinik Çalışmalar ve Hedef Değerler

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Deneyimi (DCCT) çalışmasının uzun süreli izlem verileri, glisemik kontrolün hayati önemini çarpıcı bir şekilde ortaya koymuştur. Bulgular; ergenlik veya genç erişkinlik döneminde dahi olsa, 5 ila 7 yıl süren kötü glisemik kontrolün, izleyen 6-10 yıllık süreçte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini belirgin şekilde artırdığını göstermektedir (DCCT, 2003). Çocuk ve ergenlerde glisemik hedefler belirlenirken bireysel faktörler göz önünde bulundurulmalı ve bu hedefler süreç içerisinde periyodik olarak revize edilmelidir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), pediatrik popülasyondaki bireylerin çoğunluğu için HbA1c hedefinin %7,0 (53 mmol/mol) olmasını önermektedir (ADA, 2021).

Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği (ISPAD) (DiMeglio vd., 2018), İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) (Beckles, Edge, Mugglestone, Murphy & Wales, 2016) ve ADA (ADA, 2021) tarafından önerilen güncel glisemik hedefler ile kan glukozu aralıkları Tablo 1’de kapsamlı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 1. Glisemik Kontrolün İzlenmesi ve Hedef Değerler

HbA1c Hedefi	HbA1c < %7,0 (<53 mmol/mol) - DM’li çocuk ve ailesi “şiddetli”, “hafif”, “orta” dereceli hipoglisemi veya stres/yükten kaçınırken, bu hedefin normal değerlere olabildiğince yakın bir değer olması amacıyla bireyselleştirilmelidir. - Belirlenen hedeflerin bireyselleştirilmesi için aşağıdaki etmenlere dikkat edilmelidir. ✓ CGM ile birlikte İnsülin pompası ve teknolojiye ulaşabilme, ✓ Hipergliseminin ve hipogliseminin belirtilerini açıklayabilme ✓ “Şiddetli” hipoglisemi/hipoglisemik bilinç kaybı öyküsü, ✓ Tedavide uyumun öyküsü, ✓ Kan şekerinin sürekli olarak yüksek ya da düşük değerlerde olması ✓ Çocukta endojen insülin üretiminin olup olmadığı (remisyon fazı vb.).		
Glisemik yönetimin hedefte olması için;	- HbA1c ölçümleri (en az üç ay süre ile), - Günlük 6 ile 10 defaya kadar CGM veya kendi kendine izlem kan şekeri ölçümlerini kullanarak glukoz izleme, - Gerektiğinde tedavi ayarlamaları ile birlikte glikoz değerlerinin düzenli olarak gözden geçirilmesi.		
Glisemik Hedefler	NICE için $\leq \%6,5$ (≤ 48 mmol/mol)	ISPAD için $< \%7$ (< 53 mmol/mol)	ADA için $< \%7,5$ (< 58 mmol/mol)
Öğün öncesi kan glukozu	70-126 mg/dL	70-130 mg/dL	90-130 mg/dL
Öğün sonrası kan glukozu	90-162 mg/dL	90-180 mg/dL	
Uyku öncesi kan glukozu	70-126 mg/dL	80-140 mg/dL	90-150 mg/dL

Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Yönetimi

Diyabet bakımı ve eğitim sürecinin en temel taşlarından biri beslenme yönetimidir. Tip 1 Diyabetli (T1DM) çocuk ve ergenlerde, tedavi protokolünün ayrılmaz bir parçası olarak **bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi (TBT)** uygulanması önerilmektedir. Beslenme planı; bireyin yaşına, boyuna, vücut ağırlığına, fiziksel aktivite düzeyine ve metabolik gereksinimlerine göre kişiye

özel olarak yapılandırılmalıdır. Bu süreçte sadece klinik veriler değil; ailenin beslenme alışkanlıkları, gıda tercihleri, dini ve kültürel faktörler, ekonomik olanaklar ile hem hastanın hem de ebeveynlerin bilişsel yetkinlikleri de göz önünde bulundurulmalıdır (ADA, 2021; ISPAD, 2018).

T1DM Beslenme Tedavisinin Temel Amaçları

Pediyatrik diyabet vakalarında beslenme tedavisinin stratejik hedefleri şunlardır:

- **Psikososyal Sağlık ve Davranış Gelişimi:** Bireyin sosyokültürel ve psikolojik iyilik halini destekleyen beslenme alışkanlıkları kazandırarak, yaşam boyu sürdürülebilir olumlu davranışlar geliştirmek.
- **Vücut Ağırlığı ve Besin Çeşitliliği:** Sağlıklı vücut ağırlığını koruyan, aşırı kalori alımını önleyen ve kan glukoz izlemi ile insülin rejimiyle uyumlu; tüm temel besin gruplarını içeren üç ana öğün ve gereksinim halinde ara öğün düzenini sağlamak.
- **Optimal Büyüme ve Gelişim:** Fizyolojik büyümenin devamı ve sağlığın korunması adına yeterli enerji ile temel makro/mikro besin ögesi alımını garanti altına almak.
- **Kısıtlayıcı Yaklaşımlardan Kaçınma:** Büyüme geriliğine ve besin ögesi eksikliklerine yol açabilecek yetersiz veya katı diyet modellerinden uzak durmak.
- **Fiziksel Aktivite ve Kompozisyon:** Düzenli egzersiz alışkanlığını teşvik ederek sağlıklı bir beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümünü elde etmek.
- **Metabolik Denge:** Besin alımı, enerji harcaması ve insülin dozajı arasında ideal bir denge kurarak glisemik kontrolü en üst düzeye çıkarmak.
- **Motivasyonel İlişki:** Çocuklarda olumlu beslenme davranışı değişikliğini kolaylaştırmak adına destekleyici ve güvene dayalı bir profesyonel ilişki inşa etmek.
- **Kişiselleştirilmiş Hedefler:** Kilo yönetimi veya yüksek performanslı sportif hedefleri bireysel bazda planlamak ve uygulanabilirliğini sağlamak.
- **Komplikasyonların Önlenmesi:** Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere, diyabete bağlı gelişebilecek mikro ve makrovasküler sorunları önlemek veya geciktirmek.
- **Teknolojik Destek:** Beslenme eğitimi pekiştirmek amacıyla Sürekli Glikoz İzleme (CGM) sistemlerinden yararlanarak prandiyal insülin dozlarını

optimize etmek ve beslenme değişikliklerinin glikoz seyri üzerindeki etkilerini analiz etmek (ADA, 2021; ISPAD, 2018).

Karbonhidrat Sayımı Yöntemi

İnsülinin keşfinden itibaren araştırmacılar, öğün sonrası insülin gereksinimini belirlemede diyetteki toplam karbonhidrat miktarının en kritik değişken olduğunu saptamışlardır. 1980'li yıllarda uygulanan geleneksel tedaviler katı karbonhidrat kısıtlamalarına dayanırken; 1990'lardaki **DCCT çalışması**, yoğun insülin tedavisinin (çoklu doz enjeksiyon veya insülin pompası) glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve uzun vadeli komplikasyonları önlediğini kanıtlayarak bir dönüm noktası olmuştur (DCCT, 1994).

Karbonhidrat sayımı, öğün sonrası glisemik yanıtı doğrudan etkileyen temel makro besin ögesi olan karbonhidratların miktarına dayalı bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntem, glisemik kontrolü güçlendirirken besin seçimlerinde esneklik sağlamaktadır. Uluslararası fikir birliği, yoğun insülin tedavisi alan bireylerde bu eğitimin tanıdan itibaren başlatılması gerektiğini vurgulamaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), karbonhidrat alımının sayım veya deneyime dayalı tahmin yöntemleriyle izlenmesinin en iyi glisemik hedeflere ulaşmada anahtar rol oynadığını bildirmiştir (ADA, 2021).

Eğitim sürecinin uzman bir pediatri diyetisyeni tarafından tanıyı takip eden ilk ay içinde başlatılması ve 3-6 ay içinde tamamlanması önerilmektedir. Yöntem, hastanın yaşına, yaşam tarzına ve insülin rejimine göre uyarlanan üç aşamadan oluşur (Sağlık Bakanlığı, 2020):

Karbonhidrat Sayımının Aşamaları

1. **Aşama (Başlangıç Düzeyi):** Tüketilen karbonhidrat miktarını saptama becerisinin kazanıldığı evredir. Birey, karbonhidratların kan şekeri üzerindeki etkisini kavrar ve besinlerin karbonhidrat içeriklerini öğrenir. Diyetisyen, büyüme-gelişim gereksinimlerine göre günlük karbonhidrat dağılımını belirlerken; diyabet ekibi buna uygun insülin dozlarını saptar. Hastadan en az üç günlük "Besin Tüketim Kaydı" tutması istenir; bu formda öğün saatleri, kan şekeri değerleri, insülin dozları ve fiziksel aktivite durumu yer alır.

2. **Aşama (Orta Düzey):** Kan şekeri, insülin dozu, fiziksel aktivite ve karbonhidrat alımı arasındaki dinamik ilişkinin öğrenildiği ara basamaktır. Bu evrede besin etiketi okuma, mutfak tartısı kullanımı, dışarıda yemek planlama ve karbonhidrat miktarına göre insülin dozunu revize etme becerileri kazandırılır. Ayrıca yağ, protein ve posanın kan şekeri üzerindeki etkileri de bu aşamada işlenir.

3. **Aşama (İleri Düzey):** İlk iki seviyede yetkinlik kazanan bireylerin geçtiği bu aşamada; öğün öncesi kan şekeri düzeyi ile tüketilecek karbonhidrat miktarı yorumlanarak gerekli insülin dozu hasta tarafından hesaplanır. Bu aşamada **Karbonhidrat/İnsülin Oranı (K/İ)** ve **İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF)** gibi ileri düzey kavramlar öğretilir ve uygulamaya geçirilir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Kaynaklar

- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*.37(Supplement 1):S81-S90.
- American Diabetes Association. (2021). 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*.44(Supplement 1):S73-S84.
- American Diabetes Association. (2021). 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*.44(Supplement 1):S180-S99.
- Beckles ZL, Edge JA, Muggleston MA, Murphy MS, Wales JK. (2016). Diagnosis and management of diabetes in children and young people: summary of updated NICE guidance. *Bmj*.352.
- Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (2018). Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.
- Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström A, Wall S. (1990). Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *British Medical Journal*.300(6735):1302-6.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1994). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr*.125:177-88.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K ve ark. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. (2003). Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*.290(16):2159.
- Gale E. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes?: Springer; 2008.
- Hofer SE, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Kapellen T, Dost A, Rosenbauer J ve ark. (2014). Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*.165(5):956-61. e2.
- Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H ve ark. (2014). Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*.63(2):446-55.

- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*.51(2):216-26.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX ve ark. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*.19(Suppl 27):7. 23.
- Mojibian M, Chakir H, Lefebvre DE, Crookshank JA, Sonier B, Keely E ve ark. (2009). Diabetes-specific HLA-DR–restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody–negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes*.58(8):1789-96.
- Morahan G. (2012). Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*.19(4):263-70.
- Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F. ve ark. (2013). Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Medicine*.11(1):1-12.
- IDF Diabetes Atlas. (2020). 9th edn. Brussels, Belgium.
- Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*.7(1):R38-R46.
- Pociot F. (2017). Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation. *Clinical & translational immunology*.6(12):e162.
- Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*.19:136-54.
- Steck AK, Rewers MJ. (2011). Genetics of type 1 diabetes. *Clinical chemistry*.57(2):176-85.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2020) Çocukluk Çağı Diyabeti Eğitimci Rehberi. Ankara: Alban Tanıtım.
- Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. (2011). Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*. 91(1):79-118.
- Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L. ve ark. (2012). Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *The American journal of clinical nutrition*.95(2):471-8.

Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E ve ark. (2017). First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine*. 34(3):405-10.

BÖLÜM 33

Hemşirelikte Malpraktis

Arife Çakın¹

¹ Öğr. Gör., Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Seben İzzet Baysal Meslek Yüksekokulu,
Bolu, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1560-9025

1.GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin niteliği ve güvenliği, modern sağlık sistemlerinin temel kalite göstergeleri arasında yer almakta; buna karşın bakım süreçlerinin giderek karmaşıklaşması, çok disiplinli ekip yapısı ve yoğun iş yükü gibi etmenler tıbbi hata ve hasta zararını tamamen ortadan kaldırmayı güçleştirmektedir. Küresel ölçekte tıbbi hataların hasta güvenliğini tehdit eden başlıca sorunlardan biri olduğu; sağlık hizmeti alan bireylerin azımsanmayacak bir bölümünün bakım sürecinde zarar görebildiği ve önemli bir mortalite yükünün güvenli olmayan bakım uygulamalarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2021, 2023; Rodziewicz et al., 2024). Bu zararların önemli bir kısmının önlenabilir olması, hasta güvenliğini yalnızca klinik bir hedef olmaktan çıkarıp, kurumsal kültür, süreç tasarımı, raporlama sistemleri ve profesyonel sorumlulukla doğrudan ilişkili bir sağlık politikası önceliğine dönüştürmektedir (DSÖ, 2023; Slawomirski & Klazinga, 2020).

Bu bağlamda malpraktis, sağlık hizmeti sunumu sırasında beklenen bakım standardından sapma sonucunda hastada zarar doğuran kusurlu uygulamalarla ilişkili, çok boyutlu bir olgu olarak ele alınmaktadır. Malpraktis; yalnızca teknik bir “uygulama hatası” değil, aynı zamanda etik ilkelere bağlılık, profesyonel standartlar, kayıt ve belgeleme kalitesi, ekip içi iletişim, risk yönetimi ve kurumsal yönetimle iç içe geçmiş bir hasta güvenliği problemi (Kaya & Yumak, 2024; Şahbaz et al., 2022). Özellikle hemşireler; hasta izlemi, ilaç uygulamaları, bakımın koordinasyonu ve belgeleme gibi süreçlerin merkezinde yer aldıklarından hem hataların önlenmesi hem de olası hataların erken fark edilerek zarara dönüşmeden durdurulmasında kritik rol üstlenmektedir (International Council of Nurses [ICN], 2023; Patrician et al., 2024). Hemşirelik uygulamalarında standartlara uyumsuzluk, yetersiz izlem, iletişim kopuklukları ve eksik/hatalı kayıt gibi alanlar hem hasta zararına hem de hukuki süreçlerde malpraktis iddialarına zemin hazırlayabilmektedir (Ertem et al., 2009; Frank & Danks, 2019; Almotairi et al., 2024).

Hasta güvenliği yaklaşımının güncel yönelimi, hatayı yalnızca bireysel “dikkatsizlik” ile açıklayan dar perspektiflerden uzaklaşarak; hatayı doğuran koşulları sistem düzeyinde analiz etmeyi ve güvenli süreçler inşa etmeyi önermektedir. Bu bağlamda, tıbbi hatalara yol açan faktörlerin hasta, görev/işlem, sağlık çalışanı, ekip, iş çevresi, kurumsal çevre ve yasal düzenlemeler gibi çok katmanlı bileşenler üzerinden ele alınması; malpraktisin anlaşılması ve önlenmesinde güçlü bir çerçeve sunmaktadır (Vincent, 2003). Ayrıca cezalandırıcı olmayan bildirim kültürü, öğrenen organizasyon yaklaşımı ve güvenli belgeleme standartlarının güçlendirilmesi; hataların görünür kılınması ve tekrarlanmasının önlenmesi açısından temel stratejiler arasında kabul edilmektedir (DSÖ, 2021; Brabcová et al., 2023; Braiki et al., 2024; Almotairi et al., 2024).

Bu kitap bölümünün amacı; malpraktis ve temel kavramları hasta güvenliği odağında açıklamak, hemşirelikte malpraktisin sık görülen alanlarını ve risk etmenlerini güncel hasta güvenliği yaklaşımıyla tartışmak, ayrıca hemşirelerin yasal sorumlulukları ile etik-profesyonel sorumluluk çerçevesini bütüncül biçimde ortaya koymaktır (ICN, 2021, 2023; DSÖ, 2023; Kaya & Yumak, 2024). Bu doğrultuda bölüm; kavramsal çerçeve, hemşirelik uygulamalarına yansıyan malpraktis alanları, risk etmenleri ve önleyici sistem yaklaşımları ile hukuki/etik boyutları birlikte ele alarak, hemşirelik bakımında güvenli uygulamaların güçlendirilmesine katkı sunmayı hedeflemektedir (Şahbaz et al., 2022; Patrician et al., 2024).

2.MALPRAKTİS VE TEMEL KAVRAMLAR

Malpraktis, Latince “male” (kötü/hatalı) ve “praxis” (uygulama) kelimelerinden türemiş olup Türkçeye “hatalı uygulama” olarak çevrilmiştir (Metin, 2018; Yasdı & Torun, 2024). Literatürde bu kavramı ifade etmek üzere tıbbi hata, tıbbi malpraktis, tıbbi uygulama hatası ve hatalı tıbbi uygulama gibi farklı terimlerin kullanıldığı görülmektedir (Yasdı & Torun, 2024).

Genel anlamıyla malpraktis, bir meslek mensubunun mesleki faaliyetlerini yürütürken ortaya çıkan hatalı ya da kusurlu uygulamaları ifade ederken; sağlık alanında bu durum tıbbi malpraktis kapsamında ele alınmaktadır. Sağlık bakımında planlanan tedavinin hedeflenen amaca uygun şekilde tamamlanamaması, yanlış uygulanması ya da hastanın bakım sürecinde sapmaların ortaya çıkması tıbbi hata olarak tanımlanmaktadır (Metin, 2018; Sakallı, 2025).

Sağlık Kuruluşları Akreditasyonu Ortak Komisyonu’na (The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations – JCAHO) göre ise tıbbi hata; sağlık hizmeti sunan profesyonelin uygun olmayan ya da etik ilkelere aykırı davranışlar sergilemesi, mesleki uygulamalarda yetersizlik veya ihmal göstermesi sonucunda hastada zarara yol açan durumlar olarak tanımlanmaktadır (Carver et al., 2023; Karataş & Yakıncı, 2010; Yeşilyurt et al., 2025). Tıbbi hatalar yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik yük ile ilişkili olmakla birlikte hastayı, ailesini, ilgili klinisyenleri, destek personelini, sağlık kuruluşunu ve toplumu olumsuz etkileyebilmektedir. Sağlık çalışanları, gerçek veya algılanan hatalar nedeniyle derin psikolojik etkiler (örneğin, öfke, suçluluk, yetersizlik, depresyon ve intihar düşüncesi) yaşayabilmekte ve yaklaşan yasal işlem tehdidi bunu daha da artırabilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2023; Rodziewicz et al., 2024).

Bu bağlamda malpraktis, sağlık hizmeti sunumunun tanılama, tedavi, bakım ve izlem süreçlerinin tümünde ortaya çıkabilen; yalnızca klinik uygulamalarla sınırlı olmayan, etik, hukuki, tıbbi, eğitimsel ve yönetsel boyutları iç içe geçmiş çok boyutlu ve çok disiplinli bir olgu olarak değerlendirilmektedir (Şahbaz et al., 2022; Kaya & Yumak, 2024).

3.HEMŞİRELİKTE MALPRAKTİS

Sağlık hizmetlerinin sunumunda sıfır hata hedeflenmesine rağmen, tedavi ve bakım süreçlerinin doğası gereği karmaşık olması ve hizmetin çok sayıda profesyonelin yer aldığı ekipler tarafından yürütülmesi, tıbbi hata riskini artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır (Tomblin, 2021). Sağlık bakım sisteminin temel bileşenlerinden biri olan hemşireler; birey, aile ve toplum sağlığının korunması ve geliştirilmesi ile hastalık durumlarında iyileşme sürecine yönelik bakımın tüm aşamalarında aktif rol üstlenmektedir. Bu bağlamda hemşirelik bakımının sunumu sırasında standart uygulamaların yerine getirilmemesi, mesleki bilgi ve beceri yetersizliği ya da deneyim eksikliği, gerekli dikkat ve özenin gösterilmemesi ile hastaya bakımın eksik veya hatalı verilmesi gibi durumlar, hemşirelikte malpraktis kapsamında değerlendirilmektedir (International Council of Nurses [ICN], 2023).

Yapılan araştırmalar, tıbbi hataların yaklaşık %10'unda hemşirelerin sorumluluğunun bulunduğunu; bu hatalara maruz kalan hastaların yaklaşık yarısının yaşamını yitirdiğini ve %31,4'ünde kalıcı sakatlık geliştiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu olguların yargısal değerlendirilmesi sonucunda, meydana gelen zararlar nedeniyle hekim, hemşire ve sağlık kurumunun birlikte kusurlu bulunduğu durumların da söz konusu olduğu bildirilmektedir (Erbay & Esatoğlu, 2018; Kandemir & Yüksel, 2020).

Hemşirelikte tıbbi uygulama hatası, hastaya sunulan bakım sürecinde gerekli bilgi ve beceri düzeyinin sağlanamaması, yeterli dikkat ve özenin gösterilmemesi ya da deneyim eksikliğine bağlı olarak gerçekleştirilen uygulamalar sonucunda hastanın zarar görmesi durumunu ifade etmektedir. Başka bir ifadeyle, hemşirelerin mevcut koşullar altında kendilerinden beklenen mesleki standartları karşılayamaması ve bakım uygulamalarında standart düzeyin altına düşülmesi, hasta açısından zararın ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Kıvrak et al., 2022; Yıldırım et al., 2018).

Hemşirelik Kanunu'nun 4. maddesinde hemşireler; tabip tarafından acil durumlar dışında yazılı olarak verilen tedavileri uygulamak, birey, aile ve toplumun hemşirelik girişimleriyle karşılanabilecek sağlık gereksinimlerini belirlemek ve hemşirelik tanılama süreci doğrultusunda bakımın planlanması, uygulanması, denetlenmesi ve değerlendirilmesinden sorumlu ve yetkili sağlık personeli olarak tanımlanmaktadır. Bu düzenleme, hemşirelerin önleyici, tedavi edici ve koruyucu sağlık hizmetlerinin tüm basamaklarında görev aldığını ve mesleki uygulamalarında bağımsız roller üstlendiğini ortaya koymaktadır. Hemşirelerin bu bağımsız rolleri, sorumluluk alanlarının ve hukuki yükümlülüklerinin sınırlarını belirlemekte; aynı zamanda mesleki uygulamaları sırasında neden olunan zararlardan sorumlu tutulabilmelerinin hukuki temelini oluşturmaktadır (Kıvrak et al., 2022).

Hemşirelik uygulamaları yalnızca bireysel bilgi ve beceri düzeyiyle değil; ekip işleyişi, çalışma ortamı ve kurumsal süreç tasarımıyla da şekillenmektedir. Bu nedenle hemşirelikte malpraktis olgusunun yalnızca bireysel hatalarla açıklanması yeterli değildir. Tıbbi hataların önlenmesi ya da en aza indirilmesi, yalnızca bireysel farkındalıkla değil; aynı zamanda güvenli sistemlerin kurulması ve destekleyici bir kurum kültürünün oluşturulmasıyla mümkün olabilecektir (Şahbaz et al., 2022).

4.HASTA GÜVENLİĞİ AÇISINDAN MALPRAKTİS

Giderek daha karmaşık hale gelen ve artan tıbbi hatalar, hasta güvenliğini tehdit eden en önemli nedenlerden biridir. Küresel veriler, yüksek gelirli ülkelerde ortalama olarak sağlık hizmeti alan her on hastadan yaklaşık birinin bakım sürecinde zarar gördüğünü ve her yıl üç milyondan fazla ölümün güvenli olmayan sağlık hizmetleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Tıbbi hataların, ABD'de ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir (Rodziewicz et al., 2024; Yılmaz & Sönmez, 2024). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde bu yük daha belirgin olup, güvenli olmayan bakım uygulamalarına bağlı mortalitenin önemli boyutlara ulaştığı bildirilmektedir (DSÖ, 2023). Ayrıca sağlık hizmetleri sırasında meydana gelen zararların yarısından fazlasının önlenabilir nitelikte olduğu ve bu zararların yaklaşık yarısının ilaç uygulamalarıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Slawomirski & Klazinga, 2020).

Malpraktis olgularında dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de de artış eğilimi gözlenmekte; ülkemizde tıbbi hata oranının %16,6 olduğu ve hemşirelere yönelik açılan tıbbi uygulama hatası davalarında son yıllarda yaklaşık %10’luk bir artış yaşandığı bildirilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2021; Sakallı, 2025). Bu artışın, tıbbi hata bildirimlerinde çekingenlik ve eksikliklere yol açabildiği ifade edilmektedir (Şahbaz et al., 2022).

Hasta güvenliğini küresel bir sağlık önceliği olarak ele alan Yetmiş İkinci Dünya Sağlık Asamblesi, Mayıs 2019’da “Hasta güvenliği konusunda küresel eylem” eylem planı başlatmış ve bu doğrultuda geliştirilen 2021–2030 Küresel Hasta Güvenliği Eylem Planı ile güvenli olmayan sağlık hizmetlerinden kaynaklanan önlenabilir zararların küresel ölçekte en üst düzeyde azaltılması hedeflenmiştir. Planın nihai amacı, “her hastanın her zaman, her yerde güvenli ve saygılı bakım aldığı bir dünya” vizyonunun hayata geçirilmesidir (DSÖ, 2023).

Sağlık hizmetlerinin temel etik ilkelerinden biri olan “öncelikle zarar vermeme” ilkesi, hasta güvenliğinin temellerini oluşturmaktadır. Hemşirelik bakım sürecinde ortaya çıkan malpraktis olgularında ise hemşireler, zarar vermeme ilkesine aykırı uygulamalar nedeniyle hukuki ve mesleki yaptırımlarla karşı karşıya kalabilmektedir. Hemşireler, hastayla en fazla zaman geçiren meslek grubu olmaları nedeniyle; iletişim, klinik izlem, bakımın koordinasyonu, kayıt ve raporlama sistemlerinin kullanımı ile olumsuz olayların önlenmesi gibi

kritik alanlarda hasta güvenliğinin sağlanmasında kritik bir rol üstlenmektedir (ICN, 2023; Patrician et al., 2024).

Hasta güvenliği, sağlık hizmetlerinin sunumu sırasında bireylerin maruz kalabileceği olası zararları önlemeye yönelik tüm sistematik önlemleri kapsamakta; daha geniş bir perspektifte ise sağlık hizmetlerine bağlı riskleri sürdürülebilir biçimde azaltmayı, hata olasılığını en aza indirmeyi ve zarar meydana geldiğinde etkilerini sınırlamayı amaçlayan organize faaliyetler bütünü olarak tanımlanmaktadır. Bu faaliyetler; kurumsal kültürü, süreçleri, prosedürleri, davranışları, teknolojileri ve fiziksel çalışma ortamlarını içermektedir (DSÖ, 2023).

Hasta güvenliğinin güçlendirilmesinde, tıbbi hatalara yol açan etmenlerin sistematik biçimde belirlenmesi ve bu hataların önlenmesine yönelik politika ve prosedürlerin geliştirilmesi temel bir sağlık politikası önceliği olarak kabul edilmektedir (Silvestre ve Spector, 2023; Walsh et al., 2018). Etkin hata bildirim ve öğrenme sistemlerinin yaygınlaştırılması, sağlık kurumlarında hasta güvenliği kültürünün güçlenmesine katkı sağlamakta; özellikle hemşirelerin bu süreçte aktif rol üstlenmesi, malpraktis olaylarının azaltılması ve güvenli bakım uygulamalarının geliştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır (Metin, 2018).

5.HEMŞİRELİKTE SIK GÖRÜLEN MALPRAKTİS ALANLARI

Literatürde hemşirelere yönelik malpraktis iddialarının en sık; girişimsel ve teknik uygulamalardaki hatalar, yetersiz iletişim, eksik ya da hatalı kayıt tutma, yetki sınırlarının aşılması, hasta değerlendirme ve izlemin yetersizliği ile mesleki standartlara uygun olmayan bakım sunumu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca aydınlatma ve onam süreçlerindeki eksiklikler ile hasta savunuculuğu rolünün yeterince yerine getirilmemesi de hukuki süreçlerde öne çıkan nedenler arasında yer almaktadır. Bu olguların yasal değerlendirmelerinde en sık vurgulanan temel unsurun ihmal olduğu belirtilmektedir (Ertem et al., 2009; Metin, 2018; Frank & Danks, 2019).

Hasta güvenliği literatürü, hemşirelik uygulamalarında hataların özellikle ilaç uygulamaları, hasta izlemi ve bakım süreçlerine uyum alanlarında yoğunlaştığını göstermektedir. İlaç hataları, önlenabilir hasta zararlarının önemli bir bölümünü oluşturmakta; yüksek iş yükü, raporlama süreçlerinin karmaşıklığı ve cezalandırılma korkusu hata bildirimini sınırlayabilmektedir (Hodkinson et al., 2020; Braiki et al., 2024; Brabcová et al., 2023). Klinik kötüleşmenin zamanında fark edilememesi, vital bulguların yeterli sıklıkta izlenmemesi ve devir teslim süreçlerindeki bilgi kayıpları, özellikle yüksek riskli birimlerde hasta zararına ve malpraktis iddialarına yol açabilmektedir (DSÖ, 2021).

Cerrahi bakım süreçleri ile ilişkili olarak sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar, sepsis, hasta düşmeleri, venöz tromboembolizm ve basınç ülserleri gibi büyük ölçüde önlenabilir olumsuz olaylar öne çıkmaktadır. Bu durumlar,

hemşirelik bakımında düzenli izlem, risk değerlendirmesi ve standart protokollere uyumun önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca güvenli olmayan transfüzyon ve enjeksiyon uygulamaları, hasta kimliğinin yanlış doğrulanması ve yetersiz belgeleme hem hasta güvenliğini tehdit etmekte hem de hukuki sorumluluğu artırmaktadır (Meara et al., 2015; Rodziewicz et al., 2024; Raoofi et al., 2023; Markwart et al., 2020; LeLaurin & Shorr, 2019; Raskob et al., 2014; Li et al., 2020; Pépin et al., 2014; De Rezende et al., 2019; Almotairi et al., 2024).

6.MALPRAKTİSE ZEMİN HAZIRLAYAN RİSK ETMENLERİ

Malpraktis riskini artıran etmenler literatürde genel olarak bireysel, kurumsal/sistem ve kültürel düzeylerde ele alınmaktadır. Bireysel düzeyde deneyim ve oryantasyon eksikliği, yorgunluk, tükenmişlik, dikkat azalması, ilaç ve doz hesaplama güçlükleri ile iletişim sorunları hata riskini artırmaktadır. Kurumsal ve sistem düzeyinde ise personel yetersizliği, aşırı iş yükü, düzensiz ve vardiyalı çalışma saatleri, uzun çalışma süreleri, standardize edilmemiş klinik protokoller, güvenli olmayan fiziksel çalışma ortamları, eğitim sürekliliğinin zayıflığı ve etkin olay bildirim sistemlerinin bulunmaması malpraktis riskini artıran başlıca etmenler arasında yer almaktadır. Kültürel düzeyde ise cezalandırma ve suçlama odaklı yaklaşımlar, özellikle tıbbi hata ve ramak kala olaylarının bildirilmesini engelleyerek hataların görünmez kalmasına ve öğrenme fırsatlarının kaçırılmasına yol açmaktadır (Braiki et al., 2024; Brabcová et al., 2023; DSÖ, 2021).

Tıbbi uygulama hatalarının nedenlerini inceleyen çalışmalarda; yoğun iş yükü, düzensiz çalışma saatleri, yetersiz hemşire kadroları ve bakımından sorumlu olunan hasta sayısının fazlalığının, fiziksel ve zihinsel yorgunluk ile uykusuzluğa neden olarak hemşirelerin dikkat, karar verme ve uygulama süreçlerini olumsuz etkilediği vurgulanmaktadır. Bunun yanı sıra iş stresi, motivasyon eksikliği, mobbing gibi psikososyal etmenler ile bazı alanlarda mesleki yeterlilik ve deneyim eksikliği yaşanmasının da hemşirelerin tıbbi hata yapma riskini artıran önemli faktörler arasında yer aldığı belirtilmektedir (Kandemir & Yüksel, 2020; Külahlı & Pakyüz, 2024; Özen et al., 2019; Ulus et al., 2024).

Hasta güvenliğini tehdit eden tıbbi hata nedenlerinin çok boyutlu yapısını açıklamak üzere Vincent tarafından bir model geliştirilmiştir. Bu modele göre tıbbi hatalara yol açan faktörler aşağıdaki başlıklar altında toplanmaktadır (Vincent, 2003):

- **Hastaya ait faktörler:** Hastanın klinik durumu, iletişim güçlükleri, kişilik özellikleri ve sosyal etmenler
- **İşlemlerle ilgili faktörler:** Klinik protokollerin bulunmaması, hatalı veya gecikmiş laboratuvar sonuçları ve bu sonuçların güvenilirliği

- **Sağlık çalışanına bağlı faktörler:** Bilgi ve beceri eksikliği, motivasyon düşüklüğü, fiziksel veya ruhsal sağlık sorunları
- **Ekip ile ilgili faktörler:** Hasta bakımı ve devir teslim süreçlerinde sözlü ya da yazılı iletişim eksikliği, ekip yapısı ve liderlik sorunları
- **İş çevresi ile ilgili faktörler:** Yönetimsel desteğin yetersizliği, ekipman eksikliği veya ergonomik olmayan tasarım, aşırı iş yükü
- **Kurumsal çevre ile ilgili faktörler:** Kaynak kısıtlılığı, zayıf güvenlik kültürü ve kurumsal öncelikler
- **Sağlık kanunları ile ilgili faktörler:** Yasal düzenlemeler ve tıbbi-hukuki çevre

Bu çerçeve, hemşirelikte malpraktisin yalnızca bireysel dikkatsizlik veya yetersizlikle açıklanamayacağını; hasta güvenliğini tehdit eden risklerin çok katmanlı ve birbiriyle etkileşim içinde olduğunu ortaya koymaktadır.

7.HEMŞİRELERİN MALPRAKTİS İLE İLGİLİ YASAL SORUMLULUĞU

Türkiye’de tıbbi malpraktise ilişkin olarak, sağlık çalışanlarının sorumluluğunu bütüncül biçimde düzenleyen özel bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Ancak bu durum, hemşirelerin sağlık hizmeti sunumu sırasında gerçekleştirdikleri uygulamalar nedeniyle herhangi bir yasal sorumluluk taşımadıkları anlamına gelmemektedir. Mevcut mevzuat çerçevesinde hemşireler; mesleki uygulamaları kapsamında cezai, hukuki ve disiplin sorumluluğu ile karşı karşıya kalabilmektedir (Kaya & Yumak, 2024; Şahbaz et al., 2022).

Cezai sorumluluk, hemşirelerin mesleki görevlerini yerine getirirken kasıtlı ya da taksirli eylemleri sonucunda hastanın yaralanmasına veya ölümüne neden olmaları durumunda gündeme gelmektedir. Türk Ceza Kanunu’nda bu durum, Madde 85 (taksirle öldürme) ve Madde 89 (taksirle yaralama) kapsamında düzenlenmiştir (Türk Ceza Kanunu [TCK], 2004).

Hukuki sorumluluk ise, hemşirenin hukuka aykırı ya da kusurlu bir fiili sonucunda hastaya zarar vermesi halinde doğmakta olup, Türk Borçlar Kanunu’nun 49. maddesi kapsamında haksız fiil sorumluluğu çerçevesinde ele alınmaktadır. Bu tür sorumluluk, ortaya çıkan zararın giderilmesine yönelik maddi ve manevi tazminat taleplerine konu olabilmektedir (Türk Borçlar Kanunu, 2011).

Disiplin sorumluluğu, hemşirelerin görev yaptıkları kurumun mevzuatına, yönetmeliklerine ve mesleki düzenlemelerine aykırı davranışları halinde gündeme gelmektedir. Bu kapsamda disiplin yaptırımları, Hemşirelik Kanunu ve

657 sayılı Devlet Memurları Kanunu hükümleri doğrultusunda uygulanmaktadır (Hemşirelik Kanunu, 1954; 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu, 1965).

Tıbbi hataların kasıtlı ya da taksirli biçimde gerçekleştirilmiş olması, doğacak hukuki ve cezai sorumluluğun niteliğinin belirlenmesinde temel bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. Türk Ceza Kanunu'nun 21. maddesinde kast; failin, suçun kanuni tanımında yer alan fiili ve sonucu bilerek ve isteyerek gerçekleştirmesi olarak tanımlanmaktadır. Buna karşılık 22. maddede taksir; dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırı davranış sonucunda istenmeyen bir neticenin meydana gelmesi şeklinde tanımlanmakta ve bu fiiller taksirli suçlar kapsamında değerlendirilmektedir (TCK, 2004).

Yargıtay'a intikal eden hemşirelik uygulamalarına ilişkin malpraktis davalarının önemli bir bölümünün, kasıtlı davranışlardan ziyade tedbirsizlik, ihmal ile bilgi ve beceri yetersizliğine dayanan taksirli fiiller kapsamında değerlendirildiği görülmektedir. Kaya ve Erkal'ın (2025) çalışması da hemşirelerin çoğunlukla bilinçli bir zarar verme niyetiyle değil, mesleki uygulamalar sırasında beklenen bakım standardını yeterince sağlayamamaları nedeniyle hukuki sorumlulukla karşı karşıya kaldıklarını ortaya koymaktadır.

Sağlık hizmeti sunumu sırasında istenmeyen ve olumsuz sonuçların ortaya çıkması durumunda, tıbbi uygulama hatasına dayalı olarak dava süreçleri gündeme gelebilmekte; bu süreçlerde sağlık çalışanları cezai yaptırımlar veya yüksek tutarlı tazminat talepleriyle karşılaşabilmektedir. Bu davalarda genel olarak; geçerli bakım standardından sapma, özen yükümlülüğünün ihlali, nedensellik bağı ve zararın kapsamı temel değerlendirme ölçütleri olarak ele alınmaktadır (Robinson et al., 2023).

Bununla birlikte yapılan çalışmalar, hemşirelerin gerek kendi uygulamalarında gerçekleştirdikleri gerekse tanık oldukları tıbbi hataların bildirilmesine ilişkin çeşitli kaygılar yaşadıklarını; disiplin ve hukuki yaptırım korkusunun hata bildirimini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Er & Altuntaş, 2016; Kandemir & Yüksel, 2020).

Hemşirelerin hukuki sorumlulukla en sık karşılaştıkları durumlar arasında; hekim istemlerine uygun olmayan ilaç uygulamaları, yaşam bulgularının yeterli ve düzenli izlenmemesi, hasta düşmelerinin önlenmesine yönelik gerekli önlemlerin alınmaması ile bakım ve tedaviye ilişkin malzemelerin seçim ve kullanımında yapılan hatalar yer almaktadır (Külahlı & Pakyüz, 2024).

8.MESLEKİ ETİK ÇERÇEVE VE PROFESYONEL SORUMLULUK

Hemşirelikte profesyonel sorumluluk, etik ilkeler ve meslek standartlarıyla birlikte ele alınmakta; güvenli, yetkin ve birey merkezli bakım sunumu bu çerçevenin temelini oluşturmaktadır. Uluslararası Hemşireler Konseyi'nin (ICN) etik kodu, hemşirelerin kişisel sorumluluk ve hesap verebilirliğini, mesleki

yetkinliği sürdürme yükümlölüğünü ve hasta güvenliğini önceleyen bakım sunma görevini açık biçimde vurgulamaktadır (ICN, 2021).

Etik ilkeler, hemşirelik uygulamalarında mesleki yetkinliğin sürdürölmesi, dikkat ve özen yükümlölüğü, etkili iletişim, doğru ve zamanında belgeleme ile risk yönetimi gibi güvenli bakım uygulamalarına rehberlik etmektedir. Bu yönüyle etik ilkeler, malpraktis riskinin azaltılmasında önleyici bir işlev üstlenmektedir. Etik ve mesleki kodlar aynı zamanda profesyonel standartlardan sapma iddialarının değerlendirilmesinde referans oluşturarak, beklenen profesyonel davranışın sınırlarını tanımlamaktadır. Bu bağlamda etik ilkeler, yalnızca ideal davranışı tanımlayan normlar değil; hemşirelik uygulamalarının mesleki ve hukuki değerlendirilmesinde yol gösterici ölçütler olarak da işlev görmektedir.

9.SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemşirelikte malpraktis, hasta zararına yol açabilen bakım sapmalarını kapsayan; ancak kökeni çoğu zaman yalnızca bireysel performans eksiklikleriyle açıklanamayacak kadar karmaşık ve çok boyutlu bir olgudur. Güncel hasta güvenliği yaklaşımı, hatayı bireye atfeden dar perspektiflerden uzaklaşarak; sistem tasarımı, kurumsal süreçler ve örgüt kültürü çerçevesinde ele alınan bütüncül bir bakış açısını benimsemektedir. Bu yaklaşım, malpraktisin önlenmesinde bireysel dikkat ve becerinin yanı sıra yapısal ve kültürel düzenlemelerin de belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu bağlamda şeffaf olay bildirim ve öğrenme mekanizmalarının kurulması, cezalandırıcı olmayan adil bir kurum kültürünün desteklenmesi, güçlü ve tutarlı belgeleme uygulamalarının yaygınlaştırılması ile güvenli delegasyon süreçlerinin yapılandırılması, hemşirelik bakımında malpraktis riskinin azaltılmasında temel stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Aynı zamanda hemşirelerin yalnızca bakım sunucu rolüyle sınırlı kalmayıp, hasta güvenliği süreçlerinde aktif birer iyileştirici ve dönüştürücü aktör olarak konumlandırılması; etik ve profesyonel sorumluluk anlayışını daha da güçlendirmektedir.

Sonuç olarak hemşirelikte malpraktisin önlenmesi, bireysel özen ve mesleki yetkinliğin ötesinde; güvenli sistemler kurmayı, öğrenen ve kendini sürekli geliştiren organizasyonlar oluşturmayı ve hemşireleri bu süreçlerin merkezine yerleştirmeyi gerektirmektedir. Bu bütüncül yaklaşım, hasta güvenliğinin sürdürülebilir biçimde güçlendirilmesine katkı sağlarken, hemşirelik mesleğinin güvenli, etik ve nitelikli biçimde icra edilmesini destekleyen sağlam bir zemin oluşurmaktadır.

KAYNAKLAR

- Almotairi, M. A., Alotaibi, A. S. M., Alharbi, K. F. N., Alqarni, A. M. G., Alshammari, M. S. F., Alqasi, M. A., ... Alqahtani, S. T. A. (2024). Nursing documentation as a foundation of safe, ethical, and accountable care: A systematic review. *Journal of Angiotherapy*, 8(5), 1–13. <https://doi.org/10.25163/angiotherapy.8510497>
- Baştürk Külahlı, H., & Çınar Pakyüz, S. (2024). Hemşirelerin Tıbbi Hata Yapma Eğilimlerinin ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 40(1), 91-101. <https://doi.org/10.53490/egehemsire.1083338>
- Braiki, R., Douville, F., & Gagnon, M.-P. (2024). Factors influencing novice nurses' intention to report medication errors and near misses. *Canadian Journal of Nursing Research*, 56(4), 448–456. <https://doi.org/10.1177/08445621241263438>
- Brabcová, I., Hajduchová, H., Tóthová, V., Chloubová, I., Červený, M., Prokešová, R., ... O'Hara, S. (2023). Reasons for medication administration errors and barriers to reporting them from nurses' perspectives: A cross-sectional survey. *Nurse Education in Practice*, 70, 103642. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2023.103642>
- Carver, N., Gupta, V., & Hipskind, J. E. (2025). Medical errors. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430763>
- De Rezende, H. A., Melleiro, M. M., & Shimoda, G. T. (2019). Interventions to reduce patient identification errors in the hospital setting: a systematic review protocol. JBI database of systematic reviews and implementation reports, 17(1), 37–42. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2017-003895>
- Devlet Memurları Kanunu. (1965). 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu. Resmi Gazete, Sayı 12056. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.657.pdf>
- Er, F., & Altuntaş, S. (2016). Hemşirelerin tıbbi hata yapma durumları ve nedenlerine yönelik görüşlerinin belirlenmesi. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 3(3), 132–139. <https://doi.org/10.5222/SHYD.2016.132>
- Erbay, E., & Esatoğlu, A. E. (2018). Content analysis of newspaper coverage of medical malpractice. In E. Alexandrova, N. L. Shapekova, B. Ak, & F. Özcanaslan (Eds.), Health sciences research in the globalizing world (pp. 956–973). Kliment Ohridski University Press.
- Ertem, G., Oksel, E., & Akbıyık, A. (2009). Hatalı tıbbi uygulamalar (malpraktis) ile ilgili retrospektif bir inceleme. *Dirim Tıp Gazetesi*, 84(1), 1–10.

- Frank, L., & Danks, J. (2019). Perianesthesia nursing malpractice: Reducing the risk of litigation. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 34(3), 463–468.
- Hemşirelik Kanunu. (1954). 6283 sayılı Hemşirelik Kanunu. Resmî Gazete, Sayı 8647. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6283.pdf>
- Hodkinson, A., Tyler, N., Ashcroft, D. M., Keers, R. N., Khan, K., Phipps, D., Abuzour, A., Bower, P., Avery, A., Campbell, S., & Panagioti, M. (2020). Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 18(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9>
- International Council of Nurses. (2021). *The ICN code of ethics for nurses*. https://www.icn.ch/system/files/2021-10/ICN_Code-of-Ethics_EN_Web.pdf
- International Council of Nurses. (2023). *ICN position statement: Patient safety*. ICN.
- Kandemir, A., & Yüksel, S. (2020). Cerrahi hemşirelerinin tıbbi hata tutum ve eğilimlerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(2), 287–297.
- Karataş, M., & Yakıncı, C. (2010). Tıbbi hata nedenleri ve çözüm yolları. *Journal of Turgut Özal Medical Center*, 17(3), 233–236.
- Kaya, B., & Erkal, E. (2025). Yargıtay’da karara bağlanan hemşire tıbbi uygulama hatası iddialarının adli tıbbi değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 22(3), 133–140.
- Kaya, Ş., & Yumak, S. (2024). Malpraktis (kötü/hatalı uygulama) kurumuna sağlık hukuku açısından genel bir bakış. *Eskişehir Barosu Dergisi*, 40. Yıl Özel Sayısı, 50–80.
- Kıvrak, N., Emiral, E., & Cantürk, N. (2022). Hemşireler için mesleki sorumluluk sigortası. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 75(2), 154–161.
- LeLaurin, J. H., & Shorr, R. I. (2019). Preventing falls in hospitalized patients: State of the science. *Clinics in Geriatric Medicine*, 35(2), 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.01.007>
- Li, Z., Lin, F., Thalib, L., & Chaboyer, W. (2020). Global prevalence of pressure injuries in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 105, 103546.
- Markwart, R., Saito, H., Harder, T., Tomczyk, S., Cassini, A., & Fleischmann-Struzek, C. (2020). Epidemiology and burden of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Medicine*, 46(8), 1536–1551. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06106-2>
- Meara, J. G., Leather, A. J. M., Hagander, L., Alkire, B. C., Alonso, N., & Ameh, E. A. (2015). Global surgery 2030. *The Lancet*, 386, 569–624.

- Metin, B. (2018). Hemşirelik hizmetlerinde hasta güvenliği ve tıbbi hata (malpraktis). *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 5(1), 76–78.
- Nursing and Midwifery Board of Ireland. (2025). *Code of professional conduct and ethics for registered nurses and registered midwives*. <https://www.nmbi.ie/Standards-Guidance/Code>
- Özen, N., Onay, T., & Terzioğlu, F. (2019). Hemşirelerin tıbbi hata eğilimleri ve etkileyen faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 6(2), 283–292.
- Özkara, E., & Dokgöz, H. (2019). Tıbbi uygulama hataları. In H. Dokgöz (Ed.), *Adli tıp ve adli bilimler* (pp. 71–73). Akademisyen Yayınevi.
- Pépin, J., Chakra, C. N., Pépin, E., Nault, V., & Valiquette, L. (2014). Global burden of viral infections from unsafe injections. *PLoS ONE*, 9(6), e99677.
- Patrician, P. A., Campbell, C. M., Javed, M., Williams, K. M., Foots, L., Hamilton, W. M., ... Swiger, P. A. (2024). Quality and safety in nursing. *Journal for Healthcare Quality*, 46(4), 203–219. <https://doi.org/10.1097/JHQ.0000000000000430>
- Raoofi, S., Kan, F. P., Rafiei, S., HosseiniPalangi, Z., Mejareh, Z. N., & Khani, S. (2023). Global prevalence of nosocomial infection. *PLoS ONE*, 18(1), e0274248.
- Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., & Hunt, B. J. (2014). Thrombosis as a global disease burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(11), 2363–2371.
- Robinson, C., Kettering, C., & Sanfilippo, J. S. (2023). Medical malpractice lawsuits. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 66(2), 256–260. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000777>
- Rodziewicz, T. L., Houseman, B., Vaqar, S., & Hipkind, J. E. (2024). Medical error reduction and prevention. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sağlık Bakanlığı. (2021). *GRS Güvenlik Raporlama Sistemi 2016 yılı istatistik ve analiz raporu*. <https://grs.saglik.gov.tr>
- Sakallı, D. (2025). Hemşirelik öğrencilerinin tıbbi hata durumlarının belirlenmesi. *MEHES Journal (Medical and Health Sciences Journal)*, 1(1), 16–27. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15104944>
- Silvestre, J. H., & Spector, N. (2023). Nursing Student Errors and Near Misses: Three Years of Data. *The Journal of nursing education*, 62(1), 12–19. <https://doi.org/10.3928/01484834-20221109-05>
- Slawomirski, L., & Klazinga, N. (2022). The economics of patient safety: From analysis to action. *OECD Health Working Papers* (No. 145). OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/761f2da8-en> OECD

- Tomblin, B. T. (2021). Effect of Joint Commission International accreditation on hospital performance: A systematic literature review (Master's essay). University of Pittsburgh. <https://d-scholarship.pitt.edu>
- Türk Borçlar Kanunu. (2011). 6098 sayılı Türk Borçlar Kanunu. Resmî Gazete, Sayı 27836. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6098.pdf>
- Türk Ceza Kanunu. (2004). 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu. *Resmî Gazete*, Sayı 25611. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>
- Ulus, B., Çelik, D., Tatarka, D., & Pakiş, I. (2024). Yargıtay kararlarında hemşire tıbbi uygulama hataları. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(3), 146–150. <https://doi.org/10.52976/vansaglik.1524062>
- Vincent, C. (2003). Understanding and responding to adverse events. *The New England Journal of Medicine*, 348(11), 1051–1056. <https://doi.org/10.1056/NEJMHpr020760>
- Walsh, L. J., Anstey, A. J., & Tracey, A. M. (2018). Student perceptions of faculty feedback following medication errors - A descriptive study. *Nurse education in practice*, 33, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2018.08.017>
- World Health Organization. (2021). *Patient safety*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
- World Health Organization. (2023). *Patient safety*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
- Yasdı, A., & Torun, S. (2024). Tıbbi malpraktis konusunda DergiPark üzerinden ulaşılan dergilerde yayımlanmış makalelerin incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 14(2), 214–222. <https://doi.org/10.31020/mutftd.1418111>
- Yeşilyurt, M., Turan, O., & Yüksel, S. (2025). Hemşirelik öğrencilerinin tıbbi hata ile karşılaşma durumları, *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 37-51. <https://doi.org/10.51123/jgehes.2024.159>
- Yılmaz, A., & Sönmez, B. (2024). Hemşirelerin tıbbi hatalara ilişkin bakış açıları ve deneyimleri: Kalitatif bir çalışma. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jep.14125>

BÖLÜM 34

Çocuklarda Dil İtimi: Etkileri, Tanısı ve Tedavi Yaklaşımları

Esra Mercan Çatma¹ & Merve Candan²

¹ Arş. Gör. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE, ORCID: 0009-0009-2462-409X

² Doç .Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-9839-871X

Bebeğin anne karnında geliştirdiği ilk reflekslerden biri yutkunmadır. İntrauterin (İU) yaşamın 14. haftasında üst dudak uyarılması ile dil harekete geçmekte ve 29. haftada emme fonksiyonu bir refleks olarak ortaya çıkmaktadır. Bebekte emme ve yutma refleksi 32. haftadan sonra görülmektedir. Böylece, bebek emme ve yutkunmayı öğrenmiş olarak doğmaktadır.(Koç, Görgülü, & Gökçe, 2011; Maguire, 2000).

İnfanfil/ visseral yutkunma bebeklik döneminde, süt ve kalıcı dişler arasındaki geçiş sırasında yaklaşık dört yaşına kadar veya nadiren bazı çocuklar için altı yaşına kadar fizyolojik olarak kabul edilir. Visseral yutmadan somatik yutmaya geçiş genel olarak dört yaşından sonra gerçekleşmelidir ve bu aşamada genellikle karışık bir biçimde mevcuttur. İki yutma türü arasındaki geçiş, dişlerin çıkmasıyla birlikte 12-15 aylık bir süre boyunca kademeli olarak gerçekleşir.(Cenzato, Iannotti, & Maspero, 2021; Shah, Nankar, Bendgude, & Shetty, 2021) Normal yutkunma refleksi yani erişkin yutkunması, somatik/olgun yutkunma olarak da bilinmektedir. Yutkunma esnasında alt ve üst dişler sentrik oklüzundayken, dil ucunun önce alçalıp sonra damakta ruga palatina bölgesinde yerleştiği ve yutkunma boyunca burada kaldığı, yüzün mimik kaslarında herhangi bir kontraksiyonun görülmediği, bununla birlikte masseter ve temporal kas aktivitelerinin gözlemlendiği yutkunma olarak tanımlanmaktadır.(Maguire, 2000)

İnfanfil ve normal yutkunmanın görüldüğü yaş aralığı, dişlenme dönemi, karakteristik özellikleri, beraberinde görülen sefalometrik değişimler, ilişkili patolojiler ve tedavi şekilleri Şekil 1’ de özetlenmiştir.(Bahreman Aliakbar, 2013)

Özellik	İnfanfil / Viseral Yutkunma	Olgun / Somatik Yutkunma
Yaş	Bebeklik dönemi; 4–6 yaş öncesi	4–6 yaş sonrası
Dişlenme	Süt dişlenmesi döneminde veya süt dişlenmesi sırasında	Kalıcı dişlenme
Ana karakteristik özellik	Dilin, üst kesici dişlerin palatinal yüzeylerine doğru öne itilmesi ya da üst ve alt keserler arasına yerleşmesi	Dil ucunun incisiv papilla üzerine yerleşmesi
Sefalometrik değişiklikler	Hyoid kemiğinin daha aşağı pozisyonu; faringeal hava yolunun daralması	Hyoid kemik ile maksiller düzlem arasındaki mesafenin normal olması
İlişkili patolojiler	Temporomandibular bozukluklarla sık ilişki; vücut postüründe değişiklikler	Eğer diğer fonksiyon bozuklukları/kötü oral alışkanlıklar/maloklüzyon eşlik ediyorsa temporomandibular bozukluklar görülebilir
Tedavi seçenekleri	Ortodontik yaklaşım + miyofonksiyonel terapi	Ortodontik yaklaşım

Şekil 1: İnfantil ve somatik yutkunma özellikleri/farkları

Anormal yutkunma refleksi; yutkunma sırasında dil ucunun ve yan kısımlarının ön dişler arasından dışarıya doğru taşması, perioral kasların aşırı kasılması, buna karşılık çiğneme kaslarının yeterince aktive olmaması nedeniyle küçük azı ve azı dişlerinin oklüzyona tam olarak gelememesi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durum sonucunda, dişler fizyolojik sınırların dışında kalan istenmeyen dil basınçlarına maruz kalmakta ve zamanla oklüzal bozukluklar gelişebilmektedir.(İşcan, 1985)

Yutkunma refleksi, doğumdan itibaren gözlenen ve yaşam boyu değişmeden devam eden sabit bir refleks değildir; öyle ki bireyin büyüme ve gelişim sürecine paralel olarak farklı evrelerde değişiklik göstermekte ve belirli bir yaş sonrasında olgun bir form kazanmaktadır. İnfantil yutkunma, doğumdan hemen sonra bebeklerde gözlenen fizyolojik yutkunma tipidir. Bu dönemde, fasiyal sinirin innerve ettiği kasların kasılmasıyla dil, alt ve üst dişeti yastıkları arasına yerleşerek stabil bir konumda kalır ve bu mekanizma beslenme sırasında etkin bir rol oynar.(Maguire, 2000). Dil itme alışkanlığı, infantil yutkunma ve yetişkin yutkunmaya geçiş yutkunmalarının karakteristik özelliği olup, yenidoğan için her ikisi de normal kabul edilmektedir. (Kapoor D & Mahajan N, 2011)

Erken karışık dişlenme döneminin başlangıcında, süt kesici dişlerin düşmesi ve daimi kesicilerin sürme süreci tamamlanıncaya kadar, dil yutkunma sırasında vestibulum oris yönüne doğru protrüziv bir pozisyon almaktadır. Ancak bu fizyolojik durum geçicidir ve tüm daimi kesici dişlerin sürmesi tamamlandığında, dilin pozisyonu normale dönerek yutkunma paterni olgun bir form kazanır.(Maguire, 2000).

Bu nedenle, erken karışık dişlenme döneminde gözlenen anormal dil hareketleri fizyolojik kabul edilmeli ve bu dönemde normal gelişim sürecinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Ancak, anormal yutkunma refleksi karışık dişlenme döneminden sonra da devam ederse, dentoalveoler bölgenin dikey yöndeki gelişimini baskılayarak anterior açık kapanışın oluşumuna zemin hazırlayabilir. Bu durum literatürde pasif intrüzyon mekanizması olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, bu süreçte alt ve üst kesici dişler arasındaki overjet mesafesinde artış gözlenmektedir. (Maguire, 2000).

Anormal yutkunan kişilerde yutkunma sırasında dil, dişlerin arkasında veya arasındadır. Dilin posterioru ise, normal yutkunmada orta kısmının temasta olması gerektiği sert damağın posterioru ile temastadır ve faringeal duvara göre 45° açıda değildir. Yutkunma sırasında masseter kas aktivitesi engellenmiştir ve molar dişlerde temas yoktur. Mentalis kası ise hiperaktiftir (Kapoor D & Mahajan N, 2011).

Dil İtme Alışkanlığının Etiyolojisi

Dil itme alışkanlığının sebebine dair birkaç teoriden söz edilebilir:

- Kalıcı infantil yutkunma: Altıncı ayda keser dişler sürdüğünde dilin olması gerektiği gibi geri çekilmemesi ve öne itime devam etmesidir. Bu surumda istirahatdaki dil postürü de öndedir.
- Üst solunum yolu enfeksiyonları: Ağız solunumu, kronik tonsillit, allerji gibi durumlarda dil, solunum yolunu rahatlatmak ve acıyı azaltmak için daha önde konumlanmakta ve dil itimli yutkunma gerçekleşmektedir. Bu gibi durumlarda yeterli havayolu sağlamak için fizyolojik bir ihtiyaçtır.
- Nörolojik bozukluklar: Hiposensitif damak, orta seviye motor bozukluk, duyuusal kontrolün ve yutkunma kontrolünün bozulması dil itimine sebep olabilir.
- Anatominin hızlı değişimine fonksiyonel adaptasyon yeteneği: Süt keser dişler düştüğünde dil protrüze olabilir. Süt dişlerinin düşüp daimi keserlerin tam sürmesine kadar geçen dönemde dil için doğal bir boşluk oluşur. Yutkunma sırasında dilin ucu bu boş alana protrüze olabilir. Bu protrüzif aktivitenin daimi keserlerin tamamen sürmesiyle değiştiği gözlemlenir.
- Beslenme şekilleri ve dil itim: Uygunsuz yutkunma alışkanlığı biberonla beslenmeye bağlanabilmektedir. Uzun süreli biberonla beslenmenin mandibular gelişimi olumsuz etkileyebileceği ve besleyici olmayan emme alışkanlıklarının oklüzofasiyal anomalilerin gelişiminde belirleyici ve potansiyel olarak zararlı bir faktör olduğu öne sürülmektedir(Chen, Xia, & Ge, 2015). Bebeğin diyetinin kıvamı da yetişkin yutkunma şeklinin gelişmesinde bir faktördür.
- Diğer alışkanlıklar tarafından indüklenen: Parmak emmeyi içeren besleyici olmayan emme davranışları, maksillomandibular kompleksin büyüme ve gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.(Chen vd., 2015) Parmak emme alışkanlığı açık kapanış gibi bir maloklüzyon oluşturduğunda, dilin yutkunma sırasında öndeki bu boşluğa protrüze olduğu gözlemlenir. Alışkanlığın bırakılması ve okluzyonun düzeltilmesi ile dilin protrüziv hareketi de düzelebilmektedir.
- Kalıtsal: Üst çenenin yapısı dil itmenin gelişmesini destekleyebilmektedir.
- Dil boyutu: Dilin fonksiyonu kadar boyutu da önemli bir faktördür. Aglossia ya da makroglossi gibi durumlar da dentisyon üzerinde etkilidir. (Deshkar, Thosar, Kabra, Yeluri, & Rath, 2024; Kapoor D & Mahajan N, 2011).

Dil İtimi Alışkanlığının Klinik Belirtileri

Dil itiminin klinik belirtileri bu alışkanlığın yoğunluk, süre ve sıklığına göre değişik şekillerde gözlemlenebilmektedir. (Kapoor D & Mahajan N, 2011; Meyer-Marcotty, Kochel, & Stellzig-Eisenhauer, 2013).

- Ağız dışı bulgular
- Dudak postürü: Dil itme alışkanlığı olan kişilerde istirahat ve fonksiyonda iken dudak açıklığı fazladır.
- Alt çenenin hareketleri: Dil itimli kişilerde alt çenenin hareketleri daha düzensizdir, dil ucunun hareketleri ile arasında bir bağlantı yoktur. Dil öne doğru hareket ederken mandibula yukarı ve geriye doğru gider.
- Konuşma: Dil itimli çocuklar çeşitli konuşma bozukluklarına daha yatkındırlar. /s/, /n/, /t/, /d/, /l/, /z/ ve /v/ harflerinde ısıksı ses bozulmaları ve tutukluk görülebilmektedir.
- Fasiyal form: Anterior yüz yüksekliği artmıştır.
- Ağız içi bulgular
- Dil hareketleri: Yutkunma kesintili olarak gerçekleşmektedir. Çene ucu normal pozisyona göre daha posteriorda bulunmaktadır.
- Dil postürü: İstirahatte dil ucu aşağıdadır. Bunun sebebi mevcut ön açık kapanış ya da dil ucunun istihattan yutkunmanın ikinci aşamasına geçmesi için gereken sürenin daha uzun olması olabilir.
- Maloklüzyon: Dil itimine bağlı pek çok maloklüzyon rapor edilmiştir. (Kapoor D & Mahajan N, 2011; Meyer-Marcotty vd., 2013)

Dil İtiminin Dentofasial Sistem Üzerine Etkileri

Dil pozisyonu, yaklaşık altıncı ay civarında süt kesici dişlerin sürmesiyle birlikte geriye doğru konumlanmaya başlamaktadır. Bu değişimi takip eden 12 ila 18 aylık süreçte, dilin duruşu ve konumundaki adaptasyonlara bağlı olarak geçici bir geçiş dönemi gözlenmektedir. Somatik (erişkin) yutkunma paterni olarak adlandırılan yutkunma tipi ise genellikle 2 ila 4 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. (Inchingolo vd., 2024; Peng, Jost-Brinkmann, Yoshida, Chou, & Lin, 2004). Ancak, anormal yutkunma refleksinin bu dönemin ardından da devam etmesi durumunda, dentoalveoler yapının vertikal yönde büyümesi engellenmekte ve bunun sonucunda anterior açık kapanış gelişebilmektedir. (W. R. Proffit & Mason, 1975).

Anormal yutkunma paternine eşlik eden dil itimi alışkanlığı, çeşitli maloklüzyon tiplerinin gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bu durum,

özellikle anterior ve posterior açık kapanış, bialveolar protrüzyon ve bazı olgularda Sınıf III maloklüzyon ile ilişkilendirilmiştir. Anterior açık kapanış bulunan çocuklarda, dilin öne doğru itilmesine bağlı olarak bazı seslerin ıslık çalar tarzda çıkarıldığı gözlenmektedir. Ayrıca bu bireylerde, süt dişlerinde erken kök rezorpsiyonları görülebilmekte ve bazı süt dişleri tam olarak sürememektedir. Bu durumun bir sonucu olarak dil, lateral dişler arasına kadar itilmekte ve süt molarların daha derine konumlanarak alttan süren daimi dişlerin erüpsiyonunu engelleyebileceği düşünülmektedir. (Deshkar vd., 2024; William R. Proffit, Fields, Larson, & Sarver, 2019)

Yanak ve dilin molar bölge düzeyinde tekrarlayan emilme hareketleri, o bölgede posterior açık kapanışın gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca, lenf bezlerindeki hipertrofi sonucunda dil kökünün yukarı ve öne doğru yer değiştirmesi, bialveolar protrüzyonun artmasına ve anterior bölgede diastemaların oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

Dil İtimi Alışkanlığının Tedavisi

Dil itimi alışkanlığının tedavisinde iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki, davranışsal eğitim ve fonksiyonel egzersizlere dayanan tedavi yöntemidir. Bu yöntemde amaç, bireyin yutkunma ve dil pozisyonu farkındalığını artırarak doğru fonksiyonel paterni kazandırmaktır. İkinci yaklaşım ise, dil hareketlerini fiziksel olarak sınırlayan ortodontik apareylerin kullanımudur. Bu apareyler hareketli ya da sabit formda uygulanabilmektedir. Ayrıca, kombine oral ve vestibüler perde apareyleri veya aktivator tipi fonksiyonel apareyler, dilin öne doğru itilmesini önlemek ve normal yutkunma paternini yeniden kazandırmak amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. (William R. Proffit vd., 2019)

• Dil perdeli apareyler

Dil perdeli apareyler, çeşitli oral alışkanlıkların tedavisinde etkili biçimde kullanılan ortodontik aygıtlardır. Bu apareyler; anormal yutkunma refleksi, parmak emme, dil emme ve dil ısırma gibi fonksiyonel bozuklukların ortadan kaldırılmasında sıklıkla tercih edilmektedir. Sabit ve hareketli olmak üzere iki farklı şekilde tasarlanabilmektedir. (Taslan, Biren, & Ceylanoglu, 2010)

Sabit tasarımlarda, perde bölümü üst kesici dişlerin palatinal yüzeyine temas etmeyecek şekilde yerleştirilir ve genellikle süt ikinci molar dişlere lehimlenmiş bantlar veya kronlar aracılığıyla sabitlenir. Hareketli apareylerde ise perde, kaninler arası bölgeye yerleştirilmiş bir üst çene plağı üzerine monte edilir. Eğer alışkanlığa eşlik eden maksiller darlık mevcutsa, apareye genişletme vidası entegre edilerek hem fonksiyonel hem de ortopedik fayda sağlanabilmektedir. (Meyer-Marcotty vd., 2013; William R. Proffit vd., 2019)

Genellikle, alışkanlık kırıcı apareylerin kullanım süresi 4 ila 6 ay arasında önerilmektedir. Literatürde, aparey tedavisinin başlanmasından yaklaşık 1,5 ay

sonra alışkanlıkta belirgin bir düzelme gözlenmeye başladığı bildirilmektedir. Ancak, alışkanlığın tamamen ortadan kalkmasının ardından, 6 ay kadar daha apareyin pekiştirme amacıyla kullanılmaya devam edilmesi gerektiği belirtilmektedir. (Graber, Vanarsdall, Vig, & Huang, 2017; William R. Proffit vd., 2019)

Bu aparey türlerine örnek olarak sabit quad-heliksli crib apareyi verilebilir. Açık kapanış olguları üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, bu apareyin uygulanmasının ardından hastaların büyük çoğunluğunda —yaklaşık %90 oranında— dental açık kapanışın düzelmesi ve vertikal iskeletsel ölçümlerde belirgin iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. (Cozza, Baccetti, Franchi, Mucedero, & Polimeni, 2005; Mucedero vd., 2013)

- **Vestibül perdeler**

Vestibül perdeleri, ilk olarak Hotz tarafından tanımlanmış olup, hem fonksiyonel hem de terapötik amaçlarla kullanılan miyofonksiyonel apareyler arasında yer almaktadır. (Devi vd., 2022) Bu apareyler; ağız solunumu, dudak emme veya ısırma, parmak ve emzik emme, tırnak yeme ve yabancı cisimleri ağza alma gibi alışkanlıkların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, Sınıf II divizyon 1 maloklüzyona sahip bireylerde, yalnızca alışkanlığı ortadan kaldırmakla kalmayıp, aynı zamanda maloklüzyonun düzeltilmesine de yardımcı olmaktadır.

Tedavi sırasında hastadan, aparey ağızdayken üst ve alt dudakları arasında bir parça kağıt tutması ve çeşitli dudak egzersizleri yapması istenir. Bu uygulamanın amacı, anormal perioral kas aktivitesini dengelemek ve dudak kaslarının fonksiyonel koordinasyonunu yeniden kazandırmaktır (Devi vd., 2022; Doğan & Gökkaya, 2019; Kar, 2015)

- **Aktivatörler**

Açık kapanış olgularına Sınıf II veya Sınıf III maloklüzyonun eşlik ettiği durumlarda, tedavi amacıyla genellikle monoblok tipi fonksiyonel apareyler tercih edilmektedir. Bu apareyler, yalnızca iskeletsel ve dişsel anomalilerin düzeltilmesinde değil; aynı zamanda kötü oral alışkanlıkların elimine edilmesinde de etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Aparey tasarımı sırasında, posterior dişlerde intrüzyon etkisi oluşturmak ve ön açık kapanışın düzelmesini desteklemek amacıyla, anterior dişler arasında yaklaşık 4–5 mm açıklık bulunacak şekilde kapanış kaydı alınması önerilmektedir. (Ülgen M., 2000)

- **Yutkunma Egzersizi**

Dil itimi alışkanlığının tedavisinde kullanılan apareyler, her zaman tek başına yeterli sonuç vermeyebilir. Hasta apareyini düzenli bir şekilde kullansa bile, dilin

güçlü itme hareketi apareyin stabilitesini bozarak yerinden çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, bu tür durumlarda alışkanlığın eğitim yoluyla modifiye edilmesi önem kazanmaktadır.

Eğitim programına başlanırken dikkate alınması gereken en önemli faktörlerden biri hastanın yaşı ve motivasyon düzeyidir. Özellikle erken yaşlardaki çocuklarda motivasyonun sınırlı olması, tedaviye uyumu güçleştirebilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde hatırlatıcı görsel materyaller, pozitif pekiştiriciler (ödülleri) ve düzenli kontrol seanslarında konuşma, açma-kapama ve dil egzersizlerinin uygulanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, alışkanlığın kalıcı olarak ortadan kaldırılmasına katkı sağlamaktadır.(da Silva Filho, Gomes Gloncalves, & Maia, 1991)

Tedavinin başlangıcında, hastaya normal yutkunma mekanizmasının fizyolojik olarak nasıl gerçekleştiği ve dilin temas etmesi gereken doğru konum ayrıntılı biçimde açıklanmaktadır. Hastadan, bu pozisyonu gün içerisinde çok sayıda tekrarlı egzersizlerle uygulaması istenir. Yutkunma alışkanlığı düzelmeye başladıkça, egzersiz süresi ve sıklığı kademeli olarak artırılmaktadır.

İzleyen seansta, hasta genellikle yutkunma refleksini yeniden kazanmış şekilde gelir ve doğru yutkunmayı daha otomatik biçimde gerçekleştirebilir. Bu aşamada hastaya, hoşlandığı bir tatlı veya şeker parçasını diliyle damağında tutarak egzersiz yapması önerilir. Bu egzersiz, bir zamanlayıcı (örneğin kronometre) kullanılarak yapılır; başlangıçta birkaç saniye süreyle sürdürülen temas, ilerleyen dönemlerde daha uzun süre korunarak doğru yutkunma paterninin pekişmesi hedeflenir. (Coşkun, D. İ., & Kaya, B. 2012; Koç vd., 2011)

SONUÇ

Anterior dil itimi, yutkunma sırasında veya istirahat hâlinde dilin fizyolojik konumundan saparak anterior dişlere doğru itilmesiyle karakterize olan bir orofasiyal myofonksiyonel bozukluktur. Dilin doğru pozisyonu, erken çocukluktan yetişkinliğe kadar ideal diş diziliminin ve harmonik oklüzal uyumun korunmasında kritik rol oynar. Dil itimli yutkunma, ağız boşluğu içerisindeki kas-kuvvet dengesini değiştirerek zamanla maloklüzyon gelişimine zemin hazırlayabilir.

Maloklüzyonlu hastalarda optimal tedavi sonuçlarına ulaşabilmek için, dilin istirahat ve yutkunma sırasındaki konumunun klinik açıdan değerlendirilmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi önemlidir. Dil pozisyonu ile ilişkili fonksiyonel bozuklukların eşlik ettiği karmaşık olgularda ise uzun dönemli ve stabil sonuçlar elde edebilmek, ortodontistler, pedodontistler ve konuşma ve dil terapistlerinin diğer sağlık profesyonellerinin koordineli bir şekilde çalışmasını gerektirir.

KAYNAKLAR

- Bahreman Aliakbar. (2013). *Early Age Orthodontic Treatment/Chapter 06. Management of Deleterious Oral Habits* (1. Baskı). Quintessence publishing. Url: <https://www.quintessence-publishing.com/gbr/en/product/early-age-orthodontic-treatment>
- Cenzato, N., Iannotti, L., & Maspero, C. (2021). Open bite and atypical swallowing: Orthodontic treatment, speech therapy or both? A literature review. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 22(4), 286-290. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2021.22.04.5>
- Chen, X., Xia, B., & Ge, L. (2015). Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and non-nutritive sucking habits on the occlusal characteristics of primary dentition. *BMC Pediatrics*, 15, 46. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0364-1>
- Coşkun, D. İ., & Kaya, B. (2012). Early orthodontic treatments. *Turkish. Journal of Orthodontics*, 25, 279-294.
- Cozza, P., Baccetti, T., Franchi, L., Mucedero, M., & Polimeni, A. (2005). Sucking habits and facial hyperdivergency as risk factors for anterior open bite in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 128(4), 517-519. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.04.032>
- da Silva Filho, O. G., Gomes Gloncalves, R. J., & Maia, F. A. (1991). Sucking habits: Clinical management in dentistry. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(3), 137-156.
- Deshkar, M., Thosar, N. R., Kabra, S. P., Yeluri, R., & Rath, N. V. (2024). The Influence of the Tongue on the Development of Dental Malocclusion. *Cureus*, 16(5), e61281. <https://doi.org/10.7759/cureus.61281>
- Devi, O., Somani, R., Bashir, A., Basu, P., Leleesh, M., Thanglienzo, G., & Kumar, S. (2022). Tongue Thrusting Oral Habit - A Review. *International Journal of Advanced Research*, 10, 351-368. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/14212>
- Doğan, A. A., & Gökkaya, U. (2019). Erken Dönem Açık Kapanış Maloklüzyonlarında Tedavi Yaklaşımları. *Black Sea Journal of Health Science*, 2(1), 13-20.
- Grabner, L. W., Vanarsdall, R. L., Vig, K. W. L., & Huang, G. J. (2017). *Orthodontics: Current principles and techniques* (Sixth edition.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Inchingolo, A. D., Inchingolo, A. M., Campanelli, M., Carpentiere, V., de Ruvo, E., Ferrante, L., ... Dipalma, G. (2024). Orthodontic treatment in patients with atypical swallowing and malocclusion: A systematic review. *The Journal of*

- İşcan, H. N. (1985). Dil Perdeli Aygıtların Kullanımıyla İskeletsel ve Dentoalveolar Yapılarda Görülen Değişiklikler. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(1), 103-120.
- Kapoor D & Mahajan N. (2011). *Oral Habits and Their Management: Clinical Findings and Treatment* (1. bs). Deutschland / Germany: LAP Lambert Publishing.
- Kar, S. (2015). Sudıpta Kar's Modification Of Oral Screen. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*, 2, 1835-1393.
- Koç, F., Görgülü, S., & Gökçe, S. (2011). Açık Kapanış Anomalisi ve Tedavileri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 5(3), 939-946.
- Maguire, J. A. (2000). The evaluation and treatment of pediatric oral habits. *Dental Clinics of North America*, 44(3), 659-669, vii.
- Meyer-Marcotty, P., Kochel, J., & Stellzig-Eisenhauer, A. (2013). The impact of spur therapy in dentoalveolar open bite. *Australian Orthodontic Journal*, 29(2), 145-152.
- Mucedero, M., Franchi, L., Giuntini, V., Vangelisti, A., McNamara, J. A., & Cozza, P. (2013). Stability of quad-helix/crib therapy in dentoskeletal open bite: A long-term controlled study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 143(5), 695-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.01.010>
- Peng, C.-L., Jost-Brinkmann, P.-G., Yoshida, N., Chou, H.-H., & Lin, C.-T. (2004). Comparison of tongue functions between mature and tongue-thrust swallowing—An ultrasound investigation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 125(5), 562-570. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.06.003>
- Proffit, W. R., & Mason, R. M. (1975). Myofunctional therapy for tongue-thrusting: Background and recommendations. *Journal of the American Dental Association* (1939), 90(2), 403-411. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1975.0075>
- Proffit, William R., Fields, H. W., Larson, B. E., & Sarver, D. M. (2019). *Contemporary orthodontics* (Sixth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Shah, S. S., Nankar, M. Y., Bendgude, V. D., & Shetty, B. R. (2021). Orofacial Myofunctional Therapy in Tongue Thrust Habit: A Narrative Review.

International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 14(2), 298-303.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1926>

Taslan, S., Biren, S., & Ceylanoglu, C. (2010). *Tongue Pressure Changes Before, During and After Crib Appliance Therapy*. <https://doi.org/10.2319/070209-370.1>

Ülgen M. (2000). *Ortodonti; anomaliler, sefalometri, etiyoloji, büyüme ve gelişim, tanı İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Yayınları*.

BÖLÜM 35

Yeniden Kök Kanal Tedavisine Dair: Kanal Boyu Tespitinden Doluma Bir Güncelleme

Adem Altin¹ & Merve Yeniçeri Özata²

¹ Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0009-0009-1364-2188

² Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0003-3619-3118

1.GİRİŞ

Endodontik tedavinin temel amacı, kök kanal sisteminin mikroorganizmalardan ve potansiyel olarak enfekte olmuş pulpa dokusundan tamamen dezenfekte edilmesi ve temizlenmesidir. Bu işlemle, kanal dolgu materyalini barındırabilecek, tamamen şekillendirilmiş ve dezenfekte edilmiş bir boşluk elde edilmesi ve böylece endodontik sistemin üç boyutlu olarak kapatılması, endodontik patolojinin tekrarlama olasılığının azaltılması hedeflenir (Dioguardi et al., 2022). Endodontik tedavi sonrasında kök kanal sistemi içinde mikroorganizmalar kalabilir veya yeniden kolonize olabilir (Samiei, Sabanik, & Avval, 2025). Bu durum genellikle yeterince prepare edilmemiş ve/veya temizlenip dezenfekte edilmemiş boşlukların varlığına bağlıdır. Böylece bakteriler, dış biyolojik sıvılarla temas ettiklerinde hayatta kalabilir ve çoğalarak ikincil bir lezyonun oluşmasına yol açabilir (Dioguardi et al., 2022). Çoğu durumda, başarısız bir kök kanal tedavisinin ortograd bir yaklaşımla yeniden tedavisi mümkündür (Samiei et al., 2025). Amerikan Endodontistler Derneği (AAE)’nin “Endodonti Terimleri Sözlüğü” ne göre, cerrahi olmayan kök kanal yeniden tedavisi prosedürü, kök kanal dolgusunun kanaldan uzaklaştırılması, ardından kanalların temizlenmesi, şekillendirilmesi ve obturasyonu işlemi olarak tanımlanır (Godoi Jr et al., 2025). Abou-Rass’a (1982) göre, tedavi başarısızlığının başlıca nedeni yetersiz temizlik ve yetersiz dolumdur (Alcalde, de Paula, de Paula, & de Castro, 2022). Esasen araştırmalar, kök kanalının yalnızca ana kök kanalını değil, aynı zamanda istmuslar, aksesuar kanallar ve apikal dallanmalar gibi yan yapıları da içeren karmaşık bir sistem olduğunu ortaya koymuştur (Versiani, Martins, & Ordinola-Zapata, 2023). Bununla birlikte, mikrobiyolojik kontaminasyon, geçici veya daimi restorasyonun sızdırmazlığındaki kusurlar nedeniyle endodontik olarak tedavi edilen dişlerin başarısızlığına yol açabilir (Araújo et al., 2022).

Cerrahi olmayan endodontik tedavinin amacı, pulpa dokularının, kalıntıların ve mikrobiyal ajanların uzaklaştırılması ve kök kanal sisteminin tam ve etkili üç boyutlu doldurulması ve kapatılmasına olanak sağlayan koşulların oluşturulmasıdır (Mareschi, Taschieri, & Corbella, 2020). Retreatment yaklaşımında temel eksen; dezobturasyon sonrası doğru çalışma boyunun yeniden belirlenmesi, aktif dezenfeksiyonun sağlanması ve sızdırmaz dolumun uygulanmasıdır. Bu çerçeveye karşın ortaya çıkabilecek hatalar için bu bölümde başarısızlık nedenleri ve tanısal değerlendirmeyi, devamında ise planlamadan özel durumlara uzanan tüm alt başlıkları ele alınmıştır.

2. Başarısızlık Nedenleri ve Tanısal Değerlendirme

2.1. Başarısızlık nedenleri:

2.1.1. Mikrobiyal persistanlık: Kök kanal tedavisinin başarısızlığının başlıca nedeni, tedavi sonrasında persistan mikroorganizmaların varlığı ya da yetersiz sızdırmazlık nedeniyle kanal sisteminin yeniden kontaminasyonudur (Endo, Ferraz, Zaia, Almeida, & Gomes, 2013). Bu nedenle, kanal içi bakterilerin azaltılması/eliminasyonu, kök kanal tedavisinde kilit bir basamak olarak kabul edilmektedir (Barbosa-Ribeiro et al., 2020). Gram-pozitif anaerobik bakteriler ve

ekstraradiküler biyofilm, persistan periapikal patolojinin sürdürülmesinde rol oynar ve endodontik retreatment ve ardından periapikal mikrocerrahi, persistan ekstraradiküler enfeksiyonların çözümünde başarılı bir alternatif olduğunu kanıtlamıştır (Signoretto et al., 2011).

2.1.2. Koronal sızıntı: Koronal sızıntı, kök kanal tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Alves, Walton, & Drake, 1998). Son birkaç yılda, kök kanalının koronal sızdırmazlığı en önemli odak noktalarından biridir. Mikroorganizmaların kök kanalının koronal ucundan içeri sızarak yeniden kontaminasyona ve başarısızlığa yol açar (Mandke, 2016). Sonuçlar, hem bakterilerin hem de endotoksinin, önceden hazırlanmış kanallardaki tıkaçıcı materyallere nüfuz edebildiğini göstermiştir; ancak endotoksin penetrasyonunun bakteriyel penetrasyon daha hızlı olduğu görülmüştür. Kanal tedavisinden sonra acil ve uygun bir koronal restorasyon yapılmalıdır (Alves et al., 1998).

2.1.3. Yetersiz şekillendirme/dolum: Yetersiz genişletilmiş bir giriş kavitesi, bir kök kanalının görülmemesine neden olabilir; ayrıca enstrümantasyon sırasında çalışma rahatlığını kısıtlar, kanalın yetersiz şekillendirilmesine hatta endodontik alet kırılmasına yol açabilir (Stabholz, Friedman, & Tamse, 1994). Endodontik işlem sırasında kök kanal sisteminin çalışma boyunda ilerlenememesi, yetersiz temizleme ve şekillendirmeye yol açarak lezyonun devamına neden olabilir (Buga, 2021). Kök kanal obtürasyonunun kalitesi, yapılan bir çalışmada endodontik tedavinin başarısızdaki en önemli etken olarak bildirilmiştir (Tabassum & Khan, 2016).

2.1.4. Anatomik varyasyonlar: Bu varyasyonların klinisyenler için zorluğu, kanal sisteminin karmaşık anatomisi ve ana ile aksesuar kanallar arasındaki çok sayıdaki dallanmalar ve anastomozların, güncel araç, materyal ve tekniklerle yeterince tedavi edilememesi veya obtüre edilememesidir. Prepare edilmemiş kök kanalındaki bölgeleri, radyografide görünmese bile bakteri ve nekrotik doku barındırabilir (Nešković, Jovanović-Medojević, & Živković, 2017). Bu anatomik varyasyonlar, kök kanal tedavisi yenilerken tam temizleme ve şekillendirmeyi güçleştirir (Yoon, Cho, Bae, & Choi, 2018).

2.2. Klinik ve radyografik değerlendirme

2.2.1. Klinik değerlendirme:

Klinik muayene, diş, diş eti ve ağız mukozasının görsel muayenesini, periodontal sondalamayı, mobilite testini, perküsyon ve palpasyonu ve koronal restorasyonun tipi ve durumunun değerlendirilmesini içermelidir (Kruse, Spin-Neto, Wenzel, Vaeth, & Kirkevang, 2018). Ağız içi muayene açısından değerlendirme ölçütlerimiz: Sinüs traktının varlığı/yokluğu, palpasyon ve perküsyon sırasında hassasiyetin varlığı/yokluğu, spontan ağrı ya da çiğneme sırasında ağrının varlığı/yokluğuna bakılmalıdır (Özer, 2020).

2.2.2. Radyografik değerlendirme: Periapikal Radyografi (PR), dişin ve periapikal bölgesinin ayrıntılı bir görünümünü sağlar. Bununla birlikte, üç boyutlu bir yapının iki boyutlu bir temsili ürettiği için doğal sınırlamaları

vardır. Ek olarak, anatomik yapıların üst üste binmesi tanısal doğruluğu azaltabilir. PR görüntülerindeki bozulmalar apikal periodontitisin değerlendirilmesini etkileyebilir ve potansiyel olarak lezyon boyutunun ve şeklinin değerlendirilmesinde zorluklara yol açabilir. PR çoğu endodontik değerlendirme için uygun olmaya devam etse de, karmaşık anatomik vakalarda veya süperpoze yapılar yorumlamayı engelleyebilir (Soldado-Cañadas, Muñoz-Garduño, Sanz-Serrano, Sánchez-Torres, & Mercadé, 2025).

- **Konik ışınli bilgisayarlı tomografi endikasyonları:** Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (CBCT), rezorpsiyon, cerrahi ve cerrahi olmayan endodontik yeniden tedavinin operasyon öncesi değerlendirilmesi, bulunmayan kanalların yeri ve ayırıcı tanı dahil olmak üzere çeşitli klinik endikasyonlarda kullanılmaktadır. Ayrıca apikal periodontitis tanısında periapikal radyografiden daha fazla doğruluk sağladığı gösterilmiştir. CBCT kullanımı, hastalığın tanı ve tedavisi için Periapikal radyografilere ek olarak kullanılır (Tay, Lim, Goh, & Yu, 2022). CBCT'nin kök rezorpsiyonu, apikal periodontitis, kök kırıkları, perforasyonlar, kırık aletler ve aksesuar kanalların teşhisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır ve endodontide tanısal hassasiyeti önemli ölçüde artırmıştır (Soldado-Cañadas et al., 2025).

2.3. Prognostik faktörler: Prognostik faktörler hastayla ve dişle ilgili faktörler olarak ayrılır. Hastayla ilgili faktörler yaş ve cinsiyettir. Genç veya ileri yaşın immün yanıt kapasitesi üzerinden bir miktar etki yaratması beklense de, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi rutin olarak toplanan demografik verilerin kök kanal tedavisi sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (Gulabivala & Ng, 2023). Ancak aksini iddia eden ve yaşlı bireylerde yeniden tedavi sonrası iyileşme kapasitesinin azaldığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Sainudeen et al., 2024). Lezyon boyutu retreatment öncesi dişle ilgili faktörlerden, iyileşme sonucu üzerinde operasyon sonrası faktörlerden ve dişin pozisyonundan (anterior veya posterior) daha fazla öneme sahiptir (Gulabivala & Ng, 2023). Tedavi başarısını en çok etkileyen faktör ise büyük periapikal lezyonların varlığıdır. 5 mm'den daha fazla periapikal radyolusensiye sahip dişler, daha düşük başarı oranı göstermektedir (Olivieri et al., 2023).

3. Tedavi Planlaması

Retreatment, Cerrahi ve İmplant: Cerrahi ile birlikte uygulanan cerrahi olmayan yeniden tedavi, enfeksiyonun tüm olası odakları ele alındığı için tek başına uygulanan işlemlere kıyasla daha iyi sonuç verebilir. Ancak iki işlemin kombinasyonu genellikle rutin olarak uygulanmaz. Kök kanallarına erişim mümkünse, cerrahiye geçmeden önce cerrahi olmayan yeniden tedavi tercih edilen tedavi seçeneğidir (Cohn, 2005). Kök kanal yeniden tedavisi veya periapikal cerrahi ile implantların klinik sonuçlarını karşılaştırılmamalıdır; çünkü bu iki tedavi yaklaşımı farklı klinik senaryolara yöneliktir. Hekimler, diş çekme kararını; endodontik ve periodontal ölçütler, kalan diş yapısı, kor yapıları ve post/korlarla restorasyon yapılabilirliği, önceki restorasyonların kapsamı ve dişin diş dizisi içindeki algılanan stratejik değeri gibi birden çok risk faktörüne dayanarak verir (Wenteler, Sathorn, & Parashos, 2015).

Zamanlama: Kök kanal tedavisinin tek seans veya çok seans şeklinde uygulanmasının, tedavi sonrasındaki postoperatif ağrı üzerindeki etkileri farklı çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Çok seansta tamamlanan tedavilerde, seanslar arası uygulanan kanal içi medikasyonun postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (Izadpanah et al., 2021), buna karşılık, diğer araştırmalar çok seanslı uygulamalarda seanslar arası flare-up olasılığının arttığını göstermektedir (Gupta, 2024; Shibu, 2015). Tek seans ve çok seans olarak uygulanan kanal tedavilerinin uzun dönem klinik ve radyografik iyileşme sonuçları açısından benzerlik gösterdiği ve postoperatif ağrı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı da raporlanmıştır (Figini, Lodi, Gorni, & Gagliani, 2008; A. W.-Y. Wong et al., 2015).

İzolasyon ve dezenfeksiyon: Tedaviye başlangıçta, operasyon alanının izolasyonu ve dezenfeksiyonu ile başlanmalıdır. Rubber dam, kök kanal sisteminin ağız ortamındaki bakterilerden kaynaklanan kontaminasyonu engellemek için bariyer oluşturmaktadır (Malmberg, Björkner, & Bergenholtz, 2016). Retreatment olgularında dezenfeksiyon aşaması için NaOCl solüsyonlarının birinci tercih olduğu bildirilmiştir (Zehnder & Paque, 2008). Endodontide kalsiyum hidroksit, iyot potasyum iyodür, öjenol, formokrezol, fenolik bileşikler ve çeşitli antibiyotikler dahil olmak üzere çeşitli kanal içi ilaçlar önerilmiştir. Bu ilaçların birçoğu potansiyel mutajenik ve alerjenik etki endişeleri nedeniyle gözden düşmüş olsa da, kalsiyum hidroksit, yerleşik enfeksiyonları olan nekrotik vakalar için birinci basamak kanal içi medikament olmaya devam etmektedir (J. Wong, Manoel, Näsman, Belibasakis, & Neelakantan, 2021). Kök kanalının mekanik olarak genişletilmesinden sonra dezenfeksiyonu artırmak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, geleneksel kemomekanik prosedürleri tamamlayan veya bunların yerini alan yeni sistemler ve maddeler içerir. Negatif basınçlı irrigasyon, son yıkama solüsyonları, ultrasonik aktivasyon (PUİ), fotodinamik terapi, foton kaynaklı fotoakustik akış, multisonik dalgalar ve düzensiz kök kanal anatomisine uyum sağlamak üzere tasarlanmış özel cihazları kapsar (Versiani et al., 2023).

4. Eski Kanal Dolgusunun Uzaklaştırılması (Dezobturasyon)

4.1. Gütta perka ve kanal patını uzaklaştırma

4.1.1. Mekanik uzaklaştırma: Kanalın koronal üçte bir ile üçte ikilik bölümündeki gütta perkayı (GP) uzaklaştırmak için bir dizi Gates Glidden frezi kullanılır. Apikal bölgedeki GP'nin uzaklaştırılması, paslanmaz çelik Hedström eğeleri, kök kanalının apikal bölümünde kalan GP'yi çıkarmak için kullanılır. Hedström eğesinin boyutu, gevşek GP kök dolgusuna tutunacak ancak kanal duvarına tutunmayacak şekilde seçilir (Duncan & Chong, 2008). Kullanımları zaman alıcı olsa da, güncel döner tekniklere kıyasla daha az artık debris bırakırlar (Virdee & Thomas, 2017).

4.1.2. Solvent destekli uzaklaştırma: İrrigasyon, söküm işlemi boyunca debrisleri uzaklaştırırsa da, özellikle eğri kanalların apikal üçlüsünde ince GP artıkları sıklıkla kalır. GP'yi yumuşatmak için bir çözücünün kullanılması, ısı kullanmaktan nispeten daha etkili ve hızlıdır (Duncan & Chong, 2008). GP;

kloroform, tetrakloroetilen, ksilol, halotan ve ökaliptol ile birlikte terpentini ve portakal yağları dahil olmak üzere çok çeşitli organik solventlerde çözünür (Virdee & Thomas, 2017). Genel olarak, tüm çözücüler bir dereceye kadar toksiktir ve gerekmedikçe kullanımları sınırlandırılmalı veya kaçınılmalıdır (Barbosa, Burkard, & Spångberg, 1994). Ayrıca literatürde kök kanal duvarlarından GP ve kanal patının çözücü ile veya çözücüsüz olarak uzaklaştırılmasında döner sisteminin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, Endosolv R'nin kullanımının kanal patının uzaklaştırılması üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğunu rapor eden çalışma bulunmaktadır (Bhagavaldas et al., 2017). Horvath ve arkadaşları benzer şekilde, çözücülerin kök kanal duvarlarında ve dentin tübüllerinin içinde sıvandığını ve daha fazla GP kalıntısına yol açtığını rapor etmiştir (Horvath, Altenburger, Naumann, Wolkewitz, & Schirrmeister, 2009).

4.1.3. Isıyla yumuşatma yöntemi ile uzaklaştırma: Touch'n Heat (SybronEndo, Orange, CA, ABD) veya System B Heat Source (SybronEndo, Orange, CA, ABD) gibi elektrikle ısıtılan spreader veya plugger'lar kullanılarak GP yumuşatılabilir (Duncan & Chong, 2008). Periodontal ligamente zarar verilmesini önlemek için, kök kanalı içinde herhangi bir ısıtılmış alet kullanılırken uygulanan ısının aşırı olmamasına daima dikkat edilmelidir (Lee, Van Cura, & BeGole, 1998). Kanal eğimliyse, kullanım yalnızca kanalın düz kısmıyla sınırlandırılmalıdır (Friedman, Stabholz, & Tamse, 1990). Şimdiye kadar, GP ve kanal patı dahil olmak üzere dolgu malzemelerinin kök kanal sisteminden tamamen çıkarılmasını sağlayan doğrulanmış bir sistem yoktur (Kaloustian et al., 2022).

4.2. Kanal postları ve taşıyıcı sistemler

4.2.1. Taşıyıcı obturasyon:

Taşıyıcı obturasyon ilk kez 1978'de tanımlanmış olup, endodontik eğelerin termoplastik hâle getirilmiş GP ile kaplanmasını içermektedir. Güncel taşıyıcı sistemlerden biri olan Thermafil (TF; Tulsa Dental, Tulsa, OK), kanala yerleştirilmeden önce özel bir fırında ısıtılarak termoplastik hâle getirilen GP ile kaplanmış özel plastik taşıyıcılar kullanır. Bu teknik, in vitro modellerde incelenmiş ve sızdırmazlık kapasitesi ile kanal düzensizliklerinin doldurulması bakımından, lateral kondenzasyona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi sonuçlar vermiştir (Hale, Gatti, Glickman, & Opperman, 2012). Thermafil, ısıyla termoplastik hâle getirilen GP'nin dikey kondensasyonu için etkin bir obturasyon sistemi olarak önerilmiştir; hızlı uygulanabilmesi, öngörülebilir sonuçlar vermesi ve öğrenilmesinin görece kolay olması ile karakterize edilir ve özellikle dar ve anatomik olarak kompleks kök kanallarında etkili bulunmaktadır (Tonini, Salvadori, Bartoli, et al., 2022). Özellikle çözünebilir olmayan bir taşıyıcı, obture edilmiş kök kanallarının yeniden tedavisi sırasında bir engel oluşturarak yalnızca retreatment uygulamasının kolaylığını değil, aynı zamanda prognozu da olumsuz etkileyebilmektedir (Wolcott, Himel, & Hicks, 1999). Wilcox ve Juhlin, Thermafil ile doldurulmuş kanalların retreatment sonrasında kanallarda, laterale kondanse GP ile doldurulmuş

kanalların retretmanına kıyasla daha fazla GP kaldığını göstermiştir (Wilcox & Juhlin, 1994). Literatür, kloroformun yaygın olarak temin edilebilen solventler içinde zaman açısından en verimli seçenek olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, kloroformun potansiyel toksisitesine ilişkin endişeler de mevcuttur (Wolcott et al., 1999). Thermafil ile obture edilen kanalların yeniden tedavisinde, konvansiyonel endodontik retreatment sırasında Thermafil obturatörlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olmak üzere System-B gibi bir ısı kaynağı ile kullanılan klinik uçların, normalde retretmana engel oluşturan plastik taşıyıcıların açıklanan protokole göre etkili biçimde çıkarılmasını mümkün kıldığı bildirilmiştir (Guess, 2004). Thermafil ile obture edilmiş kanalların sökülümünde, döner bir enstrümanın doğrudan kanal içine ilerletildiği direkt tekniklerin kullanılması, enstrüman ve plastik taşıyıcı kırığı riskini artırmakta, hatta perforasyon veya apikal transportasyonla sonuçlanabilmektedir (Ruiz-Piñón et al., 2021).

4.2.2. Post çıkarma: Başarılı bir post çıkarma işlemi, pulpa odasındaki tüm restoratif materyallerin ortadan kaldırılabilmesi için yeterli erişim gerektirir (Ruddle, 2004). Postlar başarılı bir şekilde, perforasyona yol açmadan uzaklaştırılsa bile, çoğu zaman belirgin miktarda dentin dokusu kaybedilir (Rollings, Stevenson, & Ricketts, 2013). Kök kanallarından postların uzaklaştırılmasında ultrasonik aletlerin yararlı olduğu genel olarak kabul edilmektedir (Berbert*, Filho, Ueno, Bramante, & Ishikiriama, 1995). Post materyali, kullanılan siman tipi ve post tasarımı da, postun uzaklaştırılmasında ultrasonik aletin etkinliğini etkileyebilecek faktörler arasındadır (Rollings et al., 2013).

4.3. Kırık alet yönetimi

4.3.1. Değerlendirme: Endodontist prognozu ve tedavi karmaşıklığını kapsamlı bir şekilde değerlendirmelidir. Bu değerlendirme, alet çıkarmanın mümkün olup olamayacağını ve perforasyon, parçanın apikal foramenin ötesine ekstrüzyonu ve ikincil alet kırılması vb. gibi potansiyel komplikasyonları tahmin etmeyi içerir (Fan et al., 2025). Endodontik bir aletin kırılması, kök kanal tedavisinin temizleme ve şekillendirme işlemlerini tehlikeye atabilir ve tedavi sonucunu etkileyebilir (Spili, Parashos, & Messer, 2005). Kök kanallarından kırık alet parçasının çıkarılmasının gerçekte ne kadar gerekli olduğu belirsizdir ve kırık parçanın çıkarılması durumunda endodontik sonuç açısından başarı yüzdesi ile kırık alet parçasının kök kanalında kalması durumunda başarı yüzdesi kesin olarak bilinmemektedir (Malentacca, Zaccheo, Rupe, & Lajolo, 2023).

4.3.2. Teknikler: Literatürde daha önce alet çıkarılması için farklı cihazlar, teknikler, yöntemler ve protokoller tanımlanmış (Terauchi, Ali, & Abielhassan, 2022). Modern endodontik uygulamalarda kırık aletlerin uzaklaştırılması daha öngörülebilir hâle gelmiş olup, bu durum; dental operasyon mikroskobunun, ultrasonik sistemlerin ve mikro-tüp ekstraksiyon cihazlarının kullanımını içeren teknolojik gelişmeler sayesinde mümkün hâle gelmiştir (McGuigan, Louca, & Duncan, 2013). Özellikle, operasyon mikroskobunun sağladığı kırık aletin koronal kısmının doğrudan ve aydınlatılmış şekilde görüntülenebilmesi,

operatörün kök kanalının merkezinde kalmasına olanak tanıdığı için kritik öneme sahiptir; böylece kanalın gereğinden fazla genişletilmesi ve olası perforasyon riski azalmaktadır (Ward, Parashos, & Messer, 2003).

4.3.3. Karar: Panitvisai ve ark., endodontik tedavi sırasında alet kırığı sonrası dişlerin prognozunu değerlendirmiş ve alet parçaları tutulan ve tutulmayan dişler arasında iyileşme oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Panitvisai, Parunnit, Sathorn, & Messer, 2010). Alet, vital pulpanın orta veya apikal üçte birlik kısmındaysa ve periapikal hastalık yoksa, bir eğe parçasına kadar obturasyon yapılabilir ve düzenli takipler yapılabilir (Satpute, Zarekar, & Zarekar, 2025).

5. Kanal Boyunun Yeniden Tespiti

5.1. Radyografi: Çalışma boyunun belirlenmesinde kullanılan geleneksel teknik radyografik yöntemdir (Goldberg, Marroquín, Frajlich, & Dreyer, 2005). Radyografik yöntem, kök kanal sisteminin anatomisinin, köklerin sayısının ve eğriliğinin, hastalığın varlığı veya yokluğunun doğrudan gözlenmesi gibi avantajlara sahiptir ve ayrıca çalışma uzunluğu tahmini için ilk kılavuz görevi görür (Ravanshad, Adl, & Anvar, 2010). Apikal daralmanın belirlenememesi ve teknik, açılar ve pozlamadaki değişkenlerin bu görüntüyü bozması ve hataya yol açması nedeniyle doğruluk elde etmek zordur (Ebrahim, Wadachi, & Suda, 2007). İntraoral radyografinin bir diğer dezavantajı, üç boyutlu bir nesnenin iki boyutlu görüntüsünü göstermesi ve lateral apikal foramenli dişlerde apeksin tam konumunu kesin olarak belirleyememesidir (Ramezani et al., 2022).

5.2. Elektronik apeks bulucu (EAB): Çalışma boyunun saptanmasında kullanılan radyografik incelemenin neden olduğu bazı hataları, EAB'ler ortadan kaldırmaktadır (Chirila, Scarlatescu, Nistor, & Moldoveanu, 2011). Kök kanallarının ön genişletilmesi, kullanılan eğenin apikal boyutu, irrigantların varlığı ve türü ve GP çözücülerinin kullanımı dahil olmak üzere birçok faktör EAB'lerin doğruluğunu etkiler (Çıkman, Başar, & Çetinkaya, 2025). Kök kanal dolgu malzemesinin çözünmüş bileşenlerinin EAB'lerin doğruluğu üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir (Al-Hadlaq, 2013).

5.3. Hata kaynakları ve çözüm

5.3.1. Geniş apikal foramen/rezorpsiyon: Kök oluşumu tamamlanmamış veya apikal kök rezorpsiyonu olan dişlerde kesin endodontik tedavi zordur çünkü apikal daralmanın olmaması dolguyu zorlaştırır. Ayrıca, bu dişlerin dentin duvarları ince ve kanalları geniş olabilir ve bu da onları kırılmaya daha yatkın hale getirerek tedavi sürecini zorlaştırır (Rombouts, Giraud, Jeanneau, & About, 2017). Mineral trioksit agregat (MTA), açık apikal foramene sahip dişlerin başarılı şekilde yönetimi için kullanılması savunulmuştur (Ghaziani, Aghasizadeh, & Sheikh-Nezami, 2007). MTA Angelus (Angelus, Londrina, Brezilya) ve ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre); apikal sızdırmazlık materyali olarak tatmin edici biyouyumluluğa, mükemmel sızdırmazlık özelliğine, nem varlığında dahi sertleşebilme yeteneğine ve uygun

mekanik özelliklere sahiptir (Brito-Junior et al., 2012; your Dıcom & Guides). Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Fransa), biyoaktif ve biyouyumlu kalsiyum silikat bazlı bir malzemedir ve bu da onu rezorpsiyon alanını restore etmek için uygun bir malzeme haline getirir (Sayyad Soufdoost, Jamali Ghomi, & Labbaf, 2020) . Biodentine, dentin yerine geçen bir malzeme olarak tanıtılmıştır; bu nedenle, kök yapısının büyük ölçüde kaybıyla birlikte kök rezorpsiyonu vakalarında, hasarlı dokuyu yeniden yapılandırmak için tercih edilen tedavi yöntemidir (Camilleri, Sorrentino, & Damidot, 2013).

Perforasyon: Diş perforasyonları (iyatrojenik, rezorptifveya, çürük) kök kanal tedavili dişlerde periradiküler periodontitis gelişimine neden olabilir (Roda, 2017). Dişin prognozu, perforasyonun konumuna, perforasyonun kontaminasyona açık kalma süresine, perforasyonun büyüklüğüne ve ana kanala erişilebilirliğe bağlıdır (Sinai, 1977). Perforasyonlar ayrıca, basamak oluşumu nedeniyle kanal eğriliğinin korunamamasına bağlı olarakda gelişebilir (Kaur, Arora, & Malhan, 2021). Başarılı bir tedavi için, perforasyonun en kısa sürede kapatılması ve enfeksiyonun önlenmesine gerekmektedir (Fuss & Trope, 1996).

6. Temizleme ve Şekillendirme:

6.1.Apikal Patensinin Sağlanması: Apikal patensi (AP), kök kanalının apikal bölümünün, küçük ve esnek bir eğenin apikal forameninden geçirilerek tekrarlayan şekilde kullanılması (rekapitulasyon) yoluyla debris'ten arındırılmış halde tutulduğu bir tekniktir (Yaylali, Kurnaz, & Tunca, 2018). Bu teknikte, kanal eğesi (örneğin, #10 K-eğesi), son WL den 1 mm daha uzun olacak şekilde ayarlanır ve eğe, apikal konstriksiyonun yaklaşık 0,5–1 mm'lik genişliği içerisinde, bu bölgeyi genişletmeksizin pasif olarak ilerletilir (Tsisis, Amdor, Tamse, & Kfir, 2008). Apikal anatominin düzeltilmesi ve ardından apikal patensi'nin sağlanması, endodontik retreatment'in uzun dönem başarısını etkileyen tek anlamlı belirleyici olarak belirlenmiştir (Baltieri et al., 2024). AP , endodontik yeniden tedavi için önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Paiva et al., 2018). Apikal açıklığın korunması son zamanlarda daha düşük derecede postoperatif ağrı ile ilişkilendirilmiştir (Yaylali et al., 2018).

6.2. Şekillendirme stratejisi

Resiprokal vs. Devamlı Rotasyon: Kök kanal şekillendirme prosedürü, kök kanal irrigasyonu ve obturasyonu gibi sonraki adımların sonuçlarını etkiler (You et al., 2011). Son yıllarda geliştirilen resiprokal sistemle çalışan nikel-titanyum (NiTi) eğe sistemleri olan Reciproc (VDW, Münih, Almanya) ve WaveOne (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre), kök kanallarının tek bir aletle tamamen şekillendirilip temizlenebilmesine olanak sağladıkları iddia edilen sistemlerdir. Mtwo (VDW GmbH, Münih, Almanya) ve ProTaper (Dentsply Sirona, ABD) aynı üreticilerin rotary sistemle çalışan özel NiTi sistemleridir (S Bürklein, Hinschitz, Dammaschke, & Schäfer, 2012; de Carvalho et al., 2016). Mtwo ve Reciproc eğeleri, keskin kesici kenarlara sahip benzer S-şekilli enkesit

geometrisine sahipken; ProTaper ve WaveOne sistemleri, daha düşük kesme etkinliğine sahip üçgen veya modifiye üçgensel enkesit tasarımı göstermektedir (Sebastian Bürklein & Schäfer, 2012). Enstrümantasyon sırasında resiprokal hareketin uygulanması, eğimli kanalların apikal bölümünde dahi sürekli rotasyonel hareketle karşılaştırıldığında artmış debris oluşumuna yol açmamıştır (de Carvalho et al., 2016). Endodontik retreatment için ortalama süre açısından bakıldığında, Wave One, Protaper'e kıyasla GP'yi kanaldan anlamlı düzeyde daha hızlı uzaklaştırmıştır (E. J. N. L. Silva et al., 2014). Resiprokasyonlu eğelerin döner eğelere kıyasla döngüsel yorgunluğa karşı daha yüksek direnç gösterdiğini ortaya koymuştur (De Pedro-Munoz, Rico-Romano, Sanchez-Llobet, Montiel-Company, & Mena-Alvarez, 2024).

6.3. İrrigasyon solüsyonları

NaOCl: NaOCl, %0,5 ile %5,25 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılır; güçlü bir antimikrobiyal ajandır ve pulpa kalıntılarını ve dentinin organik bileşenlerini etkili bir şekilde çözer (Haapasalo, Endal, Zandi, & Coil, 2005). Suda çözüldüğünde Na^+ ve OCl^- iyonlarına ayrışır. Nötr veya asidik pH'da antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olan hipokloröz asit (HOCl) baskındır (Dioguardi et al., 2018). NaOCl'nin 2 dakika içinde aktivitesinin çoğunu kaybettiği gösterilmiştir (J. A. Marques et al., 2025). Etkinliğini artırmak için irrigantın sık yenilenmesi ve daha yüksek hacimde kullanılması önerilir. NaOCl, dentinin mikrosertlik, pürüzlülük, elastik modül, eğilme direnci, inorganik içerik ve organik-inorganik oran gibi mekanik özelliklerini anlamlı biçimde etkiler (Tonini, Salvadori, Audino, et al., 2022).

EDTA: EDTA (%17, disodyum tuzu, pH 7) düşük antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Dentinin inorganik bileşenini şelatlayarak smear tabakasını etkili bir şekilde uzaklaştırır (Haapasalo et al., 2005). EDTA genellikle kök kanal enstrümantasyonu tamamlandıktan sonra NaOCl'den sonra yardımcı bir irrigasyon ajanı olarak kullanılır (J. A. Marques et al., 2025). Zehnder ve Paqué'nin makalesinde dental mikroskop ile yapılan gözlemlere dayanarak, endodontik retreatment sırasında geride kalan kök kanal dolgu materyalini çözme açısından EDTA'nın, NaOCl solüsyonuna kıyasla daha etkin olduğu bildirilmektedir (Zehnder & Paque, 2008). PUI ile aktive edilen %17 EDTA, dentin tübüllerine penetrasyonu ve kanal dezenfeksiyonunu artırarak endodontik retreatment başarısını yükseltmektedir (Matos et al., 2020). Retreatment bağlamında, eski dolgu ve medikament artıklarının uzaklaştırılmasını ve yeni obtürasyonun kök kanal duvarlarına adaptasyonunu kolaylaştırması nedeniyle EDTA güncel protokollerde standart irrigant hâline gelmiştir (Mohammadi, Shalavi, & Jafarzadeh, 2013).

Klorheksidin: Klorheksidin diglukonat (CHX), %2 konsantrasyonda kullanıldığında endodontik tedavide etkili antibakteriyel aktiviteye sahip bir irriganttır. CHX nekrotik artıkları uzaklaştıramaz. Ayrıca kanal içindeki organik

artıklarının varlığında etkinliği azalır (Dioguardi et al., 2018). CHX, antibakteriyel özellikleri, etkinliği (günler veya haftalar sürer) ve kök kanal yeniden enfeksiyonunu önleme kabiliyeti nedeniyle NaOCl'ye bir alternatif olarak kabul edilir (Tonini, Salvadori, Audino, et al., 2022). Kanal içi irrigasyonun etkinliğini artırmak için sonik ajitasyon, PUI, lazer aktivasyonu ve multisonik aktivasyon gibi ajitasyon veya aktivasyon cihazlarının kullanımını önermektedir (Zanza, Reda, & Testarelli, 2023).

6.4. Aktivasyon teknikleri

Ultrasonik aktivasyon (PUI): PUI, kök kanalı irrigantına yerleştirilen osilasyon yapan bir ege ya da düzgün yüzeyli bir tel aracılığıyla akustik enerjinin iletilmesine dayanmaktadır. Ultrasonik dalgalar yoluyla aktarılan bu enerji, irrigantta akustik akım (acoustic streaming) ve kavitasyon oluşumunu indüklemektedir (Van der Sluis, Versluis, Wu, & Wesselink, 2007). Ultrasonik uçlar, dönmeleri sayesinde, yüksek kesme etkinliğini korurken daha fazla güvenlik ve kontrol sağlamaları nedeniyle el aletleri ve döner enstrümanlara kıyasla önemli bir avantaj sunmaktadır (Mohammadi, Shalavi, Giardino, Palazzi, & Asgary, 2015). PUI, erişilemeyen kök kanal bölgelerinden dentin artıklarını, organik dokuyu ve kalsiyum hidroksiti temizleme potansiyeline sahiptir (Michelon et al., 2016). Diğer yandan akustik akış, hızlı sıvı hareketine neden olarak irrigasyonun lateral kanallar, istmuslar ve dentin tübülleri gibi karmaşık anatomik yapıları nüfuz etmesini artırır (Marx et al., 2025).

Sonic (EDDY vb.):Yeni bir pasif sonik irrigasyon (PSI) sistemi olan EDDY (VDW, Münih, Almanya), bir hava ölçekleyici ile 6000 Hz'e kadar yüksek bir frekansa kadar çalıştırılır. Üretilen titreşim, yüksek genlikte salınımlı bir hareketle hareket ettirilen poliamid uca aktarılır. Bu üç boyutlu hareket, kavitasyonu ve akustik akışı tetikler (S. Y. Park, Kang, Choi, & Shon, 2020). Bu sistem, söz konusu özellikleri sayesinde kök kanalındaki debris ve organik doku artığının uzaklaştırılmasında yüksek etkinlik göstermektedir (Al-rujaib, Zaghloul, Reda, & Badr, 2022). EDDY sistemi ile gerçekleştirilen sonik irrigant aktivasyonunun, kökün tüm seviyelerinde dentin tübülleri içindeki bakterilere karşı, şırınga-iğne ile yapılan konvansiyonel irrigasyona göre daha etkilidir (Eggmann, Vokac, Eick, & Neuhaus, 2020). EDDY'nin dentin tübülleri içerisindeki antibakteriyel üstünlüğünün, 100 µm'nin ötesindeki derinliklerde devam etmediği bildirilmiştir (Zeng et al., 2018). Park ve ark.'nın çalışması, EDDY (VDW, Münih, Almanya) sonik aktivasyonunun tekrar tedavi vakalarında apikal bölgelerdeki smear tabakalarının çıkarılmasında faydalı olduğunu doğrulamıştır (Kaloustian et al., 2022).

Lazer destekli (PIPS/SWEEPS): Diyot ve Er:YAG lazerleri ile SWEEPS ve PIPS gibi ileri akış yöntemleri tarafından oluşturulan kavitasyona bağlı hidrodinamik kuvvetler, düzensiz kanal morfolojisinde üstün debris uzaklaştırmasına imkân tanır ve inflamatuvar yükü azaltarak postoperatif ağrının

(ilk 24-48 saat içinde) azalmasına katkıda bulunur (Gulhane et al., 2025) . Lazer-aktivasyonlu irrigasyonun (LAI), kanalı temizlemede ve smear tabakasını elimine etmede geleneksel yöntemlere göre daha verimli olduğunu kanıtlamıştır (AlHussain, AlShehri, Abdulaziz, AlRasheed, & AlAhmad, 2023). Lazer ayrıca biyofilmi yok etmek ve bakteri ölümünü doğrudan hızlandırmak için reaktif oksijen üretebilir (Zou et al., 2024).

XP-Endo Finisher/Finisher-R: XP-Endo Finisher eğesi (XPEF;FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre), özel bir alaşımdan (MaxWire; Austenite Electropolish Flex) üretilmiş, taper içermeyen, #25 uç boyutuna sahip döner bir NiTi aletidir. XPEF eğeleri, özgün tasarımları sayesinde kök kanal duvarlarını yakından takip ederek yaklaşık 6 mm çapa kadar geniş bir alana ulaşabilmekte; aynı boyuttaki standart bir enstrümana kıyasla yaklaşık 100 kat daha yüksek erişim kapasitesi sunmaktadır (116) . XP-Endo Finisher R (XPFR;FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre), XPEF eğesinin yeni bir modifikasyonudur. Bu enstrüman, özellikle endodontik retreatment olguları için tasarlanmıştır ve daha geniş bir gövde çapına (uç boyutu #30) sahiptir. XPFR, dolgu materyalinin herhangi bir eğe sistemi ile en az #30 numaraya kadar uzaklaştırılmasının ardından, tamamlayıcı son adım olarak uygulanabilmektedir (E. Silva et al., 2018). Ayrıca, uç tasarımındaki değişiklikler nedeniyle enstrüman daha rijit hale gelmiş ve bu da onun daha agresif bir karakter kazanmasına yol açmıştır (Hassan, Sharaan, & Ragab, 2022). Endodontik retreatment sırasında tamamlayıcı yaklaşım olarak kullanıldıklarında XPEF ve XPFR, kanal temizleme etkinliğini anlamlı düzeyde artırmıştır. Bununla birlikte, XPFR, XPEF'a kıyasla kanalları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla temizlemiş, ancak apikal yönde daha fazla debris ekstrüzyonuna yol açmıştır (Hassan et al., 2022). Endodontik retreatment'ta XPFR, PUI'den anlamlı derecede daha fazla dolgu materyali uzaklaştırmaktadır (De-Deus et al., 2019). Bununla birlikte, bu yöntemler kök kanal dolgusuna ait tüm artıkların eksiksiz uzaklaştırılmasını henüz sağlayamamaktadır (Almeida, Junior, & Machado, 2023). sağlayamamaktadır (Almeida, Junior, & Machado, 2023).

6.5. İntrakanal medikament:

Kalsiyum Hidroksit: Kalsiyum hidroksit (KH), anti- inflamatuvar ve ağrı önleyici özelliklere sahip olabilen en uygun antimikrobiyal ajan olarak kabul edilmektedir (İbrahim, Zakhary, & Amin, 2020). KH'nin alkali pH'ı ayrıca enzim aktivitesini de değiştirerek hücre metabolizmasını ve yapısal proteinleri bozar. Tek başına nekrotik dokuyu çözebilir veya NaOCI irrigasyon ajanı olarak kullanıldığında çözünme hızını artırmak için kullanılabilir (Ordinola-Zapata, Noblett, Perez-Ron, Ye, & Vera, 2022). Biyolojik etkisini ilgili dokulara yakın temasla gösterebilmesi için dişin apikali yeterli miktarda doldurulmalıdır (Athanassiadis, Abbott, & Walsh, 2007). Enterococcus faecalis ve Candida albicans gibi dirençli mikroorganizmaların yaşayabildiği dentin tübüllerinin

derinliklerindeki bakterileri tamamen yok edememektedir (Chowdhury et al., 2025). KH, özellikle CHX veya nano-formülasyonlarla kombine edildiğinde, endodontik retreatment olgularında postoperatif ağrı ile flare-up insidansını azaltmada etkili bir intrakanal medikament olarak kabul edilmektedir (Chowdhury et al., 2025). Dirençli periapikal lezyon olgularında uzun süreli KH intrakanal medikamentasyonunun, ek cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaksızın lezyonun iyileşmesini mümkün kılabilirdiği gösterilmiştir (Fava, 2001).

İyodoform karışımları:

İyot içeren bileşikler, diş hekimliğinde enfeksiyon kontrolü amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. İyodun etkisi, proteinleri çöktürmesi ve temel enzimleri okside etmesi yoluyla bu bileşiklere yüksek reaktivite kazandırır (Estrela, 2005). Yıllar boyunca, iyodoform içeren patlar, endodontik enfeksiyonlarla temas ettiklerinde atomik durumda iyot açığa çıkarmaları nedeniyle, antiseptik ajanlar olarak yoğun biçimde önerilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise farklı gerekçelerle iyodoformun KH patı ile karıştırılarak kullanıldığı bildirilmiştir (Estrela, Estrela, Hollanda, Decurcio, & Pécora, 2006). Mükemmel bir endodontik dolgu malzemesi olmasının diğer özelliklerinin yanı sıra, Vitapex® kemik oluşumunu da tetikleyebilir. İyodoform antimikrobiyal ve biyoyumumluluk özelliklerini göstermiştir (R. P. d. S. Marques et al., 2020). İyodoform patları (ör. KRI 1/Walkhoff) kanaldan istem dışı taşması durumunda genellikle 1-2 hafta içinde rezorbe olduğu belirtilmiştir. Vitapex® (Neo Dental Chemical Products Co., Tokyo) (%40,4 iyodoform, %30,3 KH ve %22,4 silikon) kullanımını takiben kemik rejenerasyonu hem klinik hem de histolojik olarak belgelenmiştir (Nurko, Ranly, García-Godoy, & Lakshmyya, 2000). Cerrahi olmayan endodontik retreatment olgularında, geniş periapikal lezyon, persistan sinüs traktı ve aktif eksuda varlığında KH esaslı intrakanal medikament kullanımının endike olduğu; özellikle Vitapex® benzeri yağ bazlı formülasyonların ise kök kanalı içerisinde yaklaşık 2-4 haftalık bir süre boyunca bırakılmasının önerildiği bildirilmektedir (Zou et al., 2024).

Kullanım endikasyonları:Kanalda kalan mikroorganizmaların elimine edilmesi, periapikal dokuların ve artık pulpa dokusunun inflamasyonunun azaltılması, kanal içeriğinin inert hâle getirilmesi ve doku artıkları ile artıklarının nötralize edilmesi, geçici restorasyondan kaynaklanabilecek sızıntıya karşı bariyer görevi görmesi ve sürekli ıslak kalan kanalların kurutulmasına yardımcı olmaktadır (Chong & Ford, 1992). Vital dişlerde rutin endodontik tedavi kapsamında intrakanal medikament kullanımına çoğunlukla gerek duyulmamaktadır. Bununla birlikte, kök kanal boşluğunun obtürasyon yapılmaksızın bırakılması, bu alanın yeniden mikrobiyal kolonizasyona maruz kalarak mikroorganizmalar açısından bir rezarvuvar niteliği kazanmasına yol açmaktadır (Patro, 2020). İntrakanal medikamentlerin her endodontik olguda rutin olarak değil, özellikle enfekte kök kanalları, periapikal lezyon eşlik eden

dişler ve endodontik retreatment gerektiren vakalarda endike olduğu vurgulanmaktadır (Zou et al., 2024).

7. Obturasyon: Teknikler ve Materyaller

7.1. Biyoseramik Sealer Temelli Obturasyon: Endodontik dolgu materyallerinin bağlanma kapasitesi, kök kanal duvarı ve GP arasındaki boşlukları ve düzensizlikleri doldurmaktadır. Silikat bazlı biyo-seramik (CSBC) dolgu materyallerinin mükemmel hidrolik özellikleri, çevredeki biyolojik dokular ve sıvılarla etkileşimin kaçınılmaz olduğu durumlarda etkili performans sağlar (Sabeti, Karimpourtalebi, Shahravan, & Dianat, 2024). CSBC dolgu maddelerinin sertleşme sırasında sergilediği hafif higroskopik genleşme, arzu edilen özelliklerine katkıda bulunmaktadır (Chybowski et al., 2018). CSBC dolgu maddeleri biyoyoumludur ve sert doku oluşumunu indükler (Bardini et al., 2021). CSBC dolgu maddeleri, *Enterococcus faecalis* çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleriyle tanınır ve bu da onları endodontik prosedürlerde obturasyon sürecini basitleştiren etkili bir malzeme olarak daha da öne çıkarır (Li et al., 2022).

7.2. Termoplastik teknikler

7.2.1.Sıcak vertikal kondenzasyon: Sıcak vertikal kondenzasyon (WVC) teknikleri ve bunların birçok varyasyonu, termoplastik hale getirilmiş GP'nin akışı ile optimal dolgu elde etmek amacıyla geliştirilmiştir (Collins, Walker, Kulild, & Lee, 2006). WVC'de "down-packing" ve "back-filling" için tasarlanmış cihazlar, obturasyon materyalini özel uçlar yardımıyla 150-200°C'ye kadar ısıtarak çalışır. Sıcaklıktaki bu artış, ısının kök kanal yüzeyine ve periapikal dokulara iletilmesine neden olabilir (Canakci, Sungur, & Er, 2019). WVC tekniğinde apikal bölgedeki kanal patının ısıdan etkilenme olasılığı daha düşüktür. Çünkü ısı taşıyıcısı çalışma boyunun yaklaşık 4-5 mm yakınına kadar kontrollü bir şekilde ilerletilmektedir (Hu, Zhu, Deng, Wang, & He, 2023).

7.2.2.Taşıyıcı sistemler: Termoplastik GP ile kök kanallarının doldurulmasını kolaylaştırmak amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerden biri, GP kaplı bir taşıyıcıdan oluşan Thermafil'dir (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK, ABD). Günümüzde kullanılan formuyla Thermafil, kontrollü sıcaklık sağlayan bir ısıtma ünitesinde uygun sıcaklığa getirilerek kök kanalına yerleştirilen, alfa fazlı GP ile kaplanmış plastik bir taşıyıcı içermektedir (Pirani et al., 2018). Thermafil, küçük veya kavisli kanallarda hızlı, öngörülebilir, kullanımı kolay, etkili ve kullanışlıdır (Chu, Lo, & Cheung, 2005).

7.2.3. Devamlı ısıyla (Downpack-backfill protokolü): Devamlı ısı tekniği; tek bir master konun yerleştirilmesini, ısıtılmış bir plugger ile apikal kondensasyonu ve ardından gerçekleştirilen backfill aşamasını içeren bir obturasyon protokolü olarak tanımlanmaktadır (Esim, Er, Aslan, Avcı, & Üstün,

2024). Soğuk lateral kondensasyona göre daha yüksek obturasyon yoğunluğu ve daha az boşluk sağladığı bildirilmiştir (Bora, 2016).

Downpack: Isıtılmış kondenzasyon ucu, kök kanalı içerisinde çalışma boyundan 5–7 mm kısa olacak biçimde seçilir. Master kon ince bir tabaka sealer ile kaplanır ve kanala yerleştirilir. 200 °C'ye ayarlanmış ısıtılmış uç, üç saniyeyi aşmayacak şekilde belirlenen derinliğe kadar ilerletilir. Daha sonra ısı kesilerek soğumaya bağlı büzülmeyi dengelemek için kısa süreli hafif apikal basınç uygulanır ve bir saniyelik yeniden ısıtmanın ardından plugger geri çekilir. Bu işlem koronal GP'nin uzaklaştırılmasını sağlar. Daha sonra düz bir uç kullanılarak GP'nin apikal kısmı sıkıştırılır (Tait, Camilleri, & Blundell, 2025).

Backfill: Bu teknik için çeşitli obturasyon cihazları kullanılmakta olup, bu sistemler kök kanalının çapına bağlı olarak farklı kalibrelerde uçlar içermektedir. Çalışma boyundan 5-7 mm kısa olacak şekilde apikal GP kütlesine ulaşabilen bir uç seçilmelidir. Ucun gerçek sıcaklığı 100 °C'nin altında kalmaktadır. GP'nin faz dönüşüm sıcaklığı 65 °C olduğundan, daha yüksek sıcaklıkların kullanımı gerekli değildir ve komşu periodontal ligament aralığı ile kemiğin zarar görme riskini arttırmaktadır (Tait et al., 2025).

7. Koronal Sızdırmazlık ve Restoratif Tamamlama

Koronal sızdırmazlık: Kök kanal tedavisi başarısızlıklarının başlıca nedenlerinden birinin, geçici restoratif materyal üzerinden ağız ortamından kök kanalına doğru gerçekleşen sıvı hareketi, yani koronal mikrosızıntı olduğunu vurgulamaktadır (Fornari, Solda, Dotto, & Rigo, 2022). Kök kanal tedavili dişlerin kırılma direnci, kavite preparasyonu, çürük, restorasyonlar ve önceki kırıklar sebebiyle diş yapısının kaybindan etkilenir. Bu dişlerin retreatment yapıldıktan sonra restore edilmesi ve kaybedilen yapının telafi edilmesi, azalan kırılma direncini karşılamalı ve kanallar ile ağız ortamı arasında uygun bir sızdırmazlık sağlamalıdır (Alavinejad, Yazdizadeh, Mombeinipour, & Karimzadeh, 2024). Endodontik yeniden tedavi endikasyonu bulunan dişlerde koronal sızıntı mutlaka dikkate alınmalıdır; zira geçici restorasyonlar üzerinden bakteri penetrasyonu, kanal patlarının sızdırmazlık etkinliği, radyografik değerlendirmeler ve obturasyon tekniğini inceleyen çok sayıda çalışma, koronal sızıntının tedavi başarısızlığında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Vail & Guba, 2002).

Geçici restorasyon: Geniş periapikal lezyonların iyileşmesinin izlenmesi gibi bazı durumlarda kalıcı restorasyonun hemen uygulanması mümkün olmayabilir ve giriş kavitesi üzerine geçici restorasyon yerleştirilmesi zorunludur (Aguilar et al., 2025). Geçici restorasyonun, bütünlüğünün ve sızdırmazlığının bozulmaması, ayrıca kullanılan materyallerin iki farklı ara yüz içermesine ve değişken sürelerde orta düzey çiğneme kuvvetlerine maruz kalmasına rağmen bakteri girişini etkin biçimde engellemesi büyük önem taşır (Jensen, Abbott, & Salgado, 2007). Bu materyaller normal koşullarda zayıflamış diş yapısını destekleyerek kırıkları

önlemeli ve boyutsal olarak stabil olmalıdır (Alavinejad et al., 2024). Webber ve ark. , 2 mm kalınlığındaki Cavit-W (3M ESPE, ABD) uygulamasının yalnızca iki gün içinde bakterilerin pulpa odasına penetrasyonunu önlemede yetersiz olduğunu bildirmiştir; bu bulgu, etkili ve sızdırtısız bir geçici restorasyon için yeterli materyal kalınlığının sağlanmasının zorunlu olduğunu göstermektedir (Beach, Calhoun, Bramwell, Hutter, & Miller, 1996).

8. Komplikasyonlar ve Yönetimi

Basamak/transportasyonu: Apikal kanal transportasyonu, kök kanalının normal anatomik foramen düzeyindeki konumunun, kökün dış yüzeyinde yeni bir alana yer değiştirmesidir. Bu şekilde şekillendirilen kanallar genellikle yetersiz doldurulur ve bu alanlarda bakteriyel persistanlığın devamına sebep olmaktadır. Basamak oluşumu, normal koşullarda açıklığı mevcut olan bir kök kanalında, kök kanal duvarı üzerinde aletin apeks bölgesine kadar ilerletilmesini engelleyen, yapay olarak oluşturulmuş bir düzensizliktir. Basamak oluşumu, çoğunlukla klinisyenin çalışma boyunun altında çalışması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Kaur et al., 2021). Eğri kök kanallarının şekillendirilmesi ve dezenfeksiyonu sırasında, basamak oluşumu, zip benzeri preparasyon, perforasyon ve kök kanal transportasyonu gibi iyatrojenik prosedürel hataların meydana gelmesi oldukça yaygındır (Shivashankar, Niranjana, Jayasheel, & Kenchanagoudra, 2016).

Alet kırığı: Kanalda kırık bir aletin varlığı, postoperatif ağrının doğrudan sebebi değildir; esas problem, kırık aletin dezenfeksiyonu engellemesi nedeniyle kanalda uzaklaştırılamayan nekrotik pulpa dokusu veya bakterilerin varlığıdır (Spili et al., 2005). Kırık parçanın yeri ve kök kanalının şekli, kırık alet tedavisinin başarısını etkiler. Eğer kırık alet kanal kurvatürünün koronalinde, çoğu zaman başarıyla çıkarılabilir; bunda dental operasyon mikroskobu önemli rol oynamaktadır (Gencoglu & Helvacioğlu, 2009) . Alet çıkarmada, kırık aleti görebilmek ve kanal içindeki konuma ulaşılabilir olmak başarı açısından kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla alet çıkarma başarısını etkileyen başlıca faktörler şunlardır: kullanılan protokol, kırık aletin bulunduğu konum, görünürlüğü, boyutu, uzunluğu ve türü; kök kanal eğriliği; eğrilik yarıçapı; operatörün deneyimi ve yorgunluğu (Terauchi et al., 2022). Anatomik özellikler, kırık aletin uzaklaştırılmasında belirleyici bir role sahiptir. Özellikle düz kanallar, tek köklü dişler ve eğimden önce koronal ya da orta üçlüde kırılan aletlerde, alet çıkarmada başarı oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir (Dioguardi et al., 2024).

Post çıkarmı sırasında kök fraktürü: Postun uzaklaştırılmasına yardımcı olabilecek birçok alet ve teknik mevcuttur ve klinisyenin her durumda postları uzaklaştırabilmek için bunlara ilişkin deneyim sahibi olması gerekmektedir (Roda, 2017). Birçok farklı post tipi vardır; bunlar metal alaşımlardan, seramikten veya kompozit rezin matris içinde fiberlerle güçlendirilmiş materyallerden üretilir. Son yıllarda fiber post kullanımındaki artış, bu postların diş renginde olmaları ve mekanik özelliklerinin dentine benzer, daha

biyomimetik kabul edilmesiyle ilişkilidir (Krug et al., 2024). Ancak postlar arasında en yaygın kullanılanlar pre-fabrik metal postlardır. Bunlar silindirik-konik, vidalı veya dairesel kesitli olup simante edilebilen tiplerde olabilir. Radyopaklıkları, GP ve simantasyon materyalleriyle benzerlik gösterir ve elastik modülleri dentinden farklıdır. İntraradiküler metal postlar dentinle uyumsuz elastikiyet modülü nedeniyle gerilim oluşturabilir; ayrıca vida şeklindeki postlarda, dişin aktif bölgelerinde aşırı yük birikimi meydana gelerek kök kırığı riskini artırabilir (Radeva, 2015). Eğer kök içinde post bulunuyorsa, kökün apikal kısmındaki kanal dolgusuna ulaşabilmek için bu postun dikkatli bir şekilde çıkarılması gerekir. Post kaldırılırken mümkün olan en fazla miktarda radiküler dentinin korunması ve perforasyon gibi prosedürel hatalardan kaçınılması büyük önem taşır (Krug et al., 2024). Postların uzaklaştırılmasında ultrasoniklerin kullanılması, mevcut dentinal çatlakların genişlemesini artırabilir. Özellikle vidalı postlar, kök dentinine ilave stres oluşturmamak için, PUI takiben post gevşeyip gözle görülebilir şekilde hareket ettiğinde, uygun bir anahtar kullanılarak yalnızca saat yönünün tersine döndürülmek suretiyle uzaklaştırılmalıdır (Rödig & Arnold, 2022).

9. Takip ve Başarı Kriterleri

Klinik başarı kriterleri: Ağrı, şişlik, sinüs traktı ve fonksiyon bozukluğunun olmaması, lamina duranın normal görünümü, perküsyon ve palpasyonda hassasiyet olmaması, periodonsiyumun sağlıklı olması ile tanımlanır (Gavini et al., 2018; He, White, White, Schweitzer, & Woodmansey, 2017).

Radyografik/CBCT takibi: CBCT, preoperatif ve postoperatif lezyon boyutlarının çoklu düzlemlerde doğrudan karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Bu özellik, iyileşme yanıtının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine imkân verir (Patel, Wilson, Dawood, Foschi, & Mannocci, 2012). Bir çalışmada dişlerin periapikal durumuna göre başarılı olup olmadığı şöyle sınıflandırmıştır: iyileşmiş dişler, klinik belirti veya semptom olmayan, sağlam periodontal ligament boşluğu veya materyalin etrafında hafifçe genişlemiş ligament bulunan normal periapikal dokulara sahip dişler veya klinik belirti veya semptomu olmayan, periapikal radyolüsensi mevcut ancak boyutu küçülmüş dişler. İyileşmemiş dişler ise belirti veya semptomları devam eden dişler veya yeni periapikal radyolüsensi oluşan veya değişmemiş/genişlemiş radyolüsensi görülen dişler. İyileşmeme bir başarısızlık olarak kabul edilirken, iyileşme başarılı olarak kabul edilmiştir (Bhatt et al., 2025).

10. Özel Durumlar

C şekilli kanallar: AAE “Vaka Zorluk Değerlendirme Standartları”, C şeklinde kanallar veya şiddetli eğrilik gibi karmaşık bir kanal morfolojisine sahip dişleri gerçekten de yüksek zorluktaki vakalar olarak kategorize eder. C şeklinde kanallardaki isthmuslar, geleneksel şekillendirme ve irrigasyon teknikleri kullanılarak etkili bir şekilde ulaşılamayan veya temizlenemeyen bakteri ve

debrisler için rezervuar görevi görebilir (D.-M. Park, Seok, & Yoon, 2024) . En sık başarısızlık nedenlerinin, sızdıran kanallar ve isthmus ile ilgili sorunlar ile birlikte gözden kaçan kanallar, taşkın dolumlar ve iyatrojenik problemler olduğunu saptamışlardır (Liu & Shen, 2024). Geniş kanal boşluğu nedeniyle, endodontik aletlerin kök kanalının tüm kısımlarına ulaşip prepare edebilmesi şüphelidir ve bu da irrigasyon prosedürlerini daha önemli hale getirir (Fernandes, De Ataide, & Wagle, 2014). Obtürasyon açısından da C-şekilli kanal sisteminde, biyoseramik sealer eşliğinde GP kullanımı ve orifis seviyesinde sıcak kesim-kompaksiyon, kompleks morfolojiye adaptasyonu destekleyen bir yaklaşım olarak uygulanabilir (Liu & Shen, 2024). Son zamanlarda kendi kendini ayarlayan ege (SAF) sistemi geliştirilmiştir ve bu sistemin, C şeklindeki kanalların şekillendirilmesinde protaper sisteminden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Fernandes et al., 2014).

Skleroze kanallar: Kalsifiye kök kanalları endodontide sık karşılaşılan bir sorundur. Kanallarda sert doku biriktiğinde ve kanal boşluğunun kısmen veya tamamen kaybına yol açtığında ortaya çıkmaktadır (Giri, Banga, Arora, Elmsmari, & Pawar, 2025). Kök kanalı kalsifikasyonu, travma, yaşlanma, inflamasyon nedeniyle hasar gördüğünde ve kök kanalında sert doku oluşumu sonucunda meydana gelmektedir (Giri et al., 2025; Kim, Son, & Park, 2021). Kalsifikasyon, kanalın bulunmasını güçleştiren, AP ve çalışma boyunun elde edilmesini engelleyen bir kök kanal tıkanıklığı formudur; ayrıca yetersiz kemo-mekanik preparasyon riskini artırarak eksik obtürasyona ve tedavi başarısızlığına yol açabilir (Modaresi, Mehrabanian, Marincsák, & Afshar, 2025). AAE'ye göre, kalsifiye kanallarda, komplikasyon ve başarısızlık olasılığının son derece zor olduğunu belirtmiştir (Zargar & Amiri, 2023). Rehberli endodonti, nispeten yeni bir tedavi yaklaşımı olup, kök kanallarında kısmi ya da total obliterasyon bulunan dişlerin daha öngörülebilir şekilde yönetimi için önerilmektedir. Bu teknikte, erişim kavitesi preparasyonu sırasında frezin üç boyutlu olarak yönlendirilmesini sağlayan cerrahi bir kılavuzun tasarlanması amacıyla yüksek hassasiyetli bir yazılım (coDiagnostiX™, Dental Wings Inc., Montreal, Canada), CBCT ve üç boyutlu tarama verilerinden elde edilen veriler kullanılmaktadır (Maia et al., 2020).

Gebelik: Hamilelik öncesinde, sırasında ve sonrasında diş hekimi ziyaretlerinden kaçınmak ve kötü ağız hijyeni ve beslenme alışkanlıkları, annenin sağlığı ve doğmamış çocuğunun sağlığı ve gelişimi için zararlı olabilir (Adamska et al., 2025). Gebe hastalarda ikinci trimesterde kök kanal tedavisinin güvenli olduğu ve fetüse bir zararının olmadığı bildirilmiştir. Tedavide apeks bulucular, resiprokal ege sistemleri ve tek kon tekniğiyle yapılan standart obtürasyon yaklaşımları, gebe hastalarda endodontik tedavinin daha kısa sürmesine ve hastanın konforunun artmasına katkı sağlamaktadır (Shaji & Mookken, 2024).

11. Gelecek Perspektifi

Yapay zekâ ve görüntü analizi: Yapay zeka (YZ) , klinik bağlamda insan–teknoloji etkileşimini daha doğru tanımlamak için, sağlık hizmetlerinde YZ’nin bilişsel bir uzantısı olarak konumlandığı “artırılmış zekâ” kavramı önerilmekte ve YZ’nin hekimlerin yerine geçen bir unsurdan ziyade, klinik karar süreçlerini destekleyen ve tamamlayan bir araç olduğu vurgulanmaktadır (Shan, Tay, & Gu, 2021). Gelecekte, kök kanal morfolojisinin YZ ile saptanmasına yönelik çalışmaların, normal dentoalveolar anatomideki daha fazla varyasyonu içerecek şekilde YZ veri setlerinin genişletilmesini kapsamaya öngörülmektedir (Asiri & Altuwalah, 2022). YZ, endodonti alanında başlıca periapikal lezyonların, kron ve kök kırıklarının saptanması, çalışma boyunun belirlenmesi ve kök kanal morfolojisinin değerlendirilmesi gibi çeşitli görüntüleme temelli uygulamalarda kullanılmaktadır (Aminoshariae, Kulild, & Nagendrababu, 2021). YZ, kök kanal eğriliklerinin ve kök kanal şekillendirmesini takiben meydana gelen üç boyutlu kanal değişikliklerinin hassas bir biçimde ölçülmesi amacıyla da kullanılmıştır (Lai, Dunlap, Gluskin, Nehme, & Azim, 2023). YZ, özellikle insan değerlendirmesiyle gözden kaçabilecek lezyonların saptanmasında endodontik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımcı bir araç olarak potansiyel göstermiş olsa da, özgüllüğünün görece düşük olması, yanlış pozitiflik riskini ve buna bağlı gereksiz girişimleri önlemek amacıyla mutlaka klinik denetim gerekliliğine işaret etmektedir (Allihaibi, Koller, & Mannocci, 2025). YZ geliştikçe ve yaygınlaştıkça, dijital endodonti alanındaki uygulamalarının artması; tanısal duyarlılığın, tedavi planlamasının ve hasta sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunması ve aynı zamanda klinisyenlerin iş yükünü azaltması beklenmektedir (Alfadley et al., 2024).

Nano-taşıyıcılar: Kök kanal tedavisinde başarısızlığın ve sekonder enfeksiyonun başlıca nedeni, mikroorganizmalar tarafından oluşturulan organize polimerik yapılar olan biyofilmlerin varlığıdır (Oncu et al., 2021). Altın, gümüş, bakır, titanyum dioksit, çinko oksit, magnezyum oksit, demir oksit ve seryum oksit gibi bazı metal ve metal oksit nanopartiküllerinin antibakteriyel özellikleri çeşitli mikroorganizmalara karşı büyük potansiyel göstermektedir (Sharifi, Vatani, Sabzi, & Safaei, 2024). Gümüş nanopartiküller, pulpa kanalı mikroorganizmalarını doğrudan hedefleyen kök kanal irrigasyon solüsyonlarıdır. Gümüş nanopartiküller, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus aureus*’un eradikasyonunda %5,25’lik NaOCl kadar güçlüdür (Moghadas, Shahmoradi, & Narimani, 2012).

Robotik/rehberli endodonti: Son yıllarda robotik teknoloji diş hekimliğinde kayda değer ilgi görmüş ve aktif dental robotik sistemlerin, önceden belirlenmiş talimatlara dayalı olarak işlemleri gerçekleştirerek operatörün bireysel deneyimine dayalı değişkenliği azaltma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Qin et al., 2025). Dinamik navigasyon sistemi (DNS), CBCT temelli sanal

planlamayı gerçek zamanlı görsel geri bildirimle entegre ederek işlemler sırasında enstrümanların yönlendirilmesini sağlayan bilgisayar destekli bir teknolojidir (Zhou et al., 2025). Endodonti pratiğine 2019 yılında girmesinden bu yana DNS; konservatif giriş kavitesi preparasyonu, kalsifiye kanalların lokalizasyonu, fiber postların uzaklaştırılması ve endodontik mikrocerrahi gibi uygulamalarda kullanıma girmiştir (Martinho, Griffin, & Corazza, 2023; Yu, Luo, Zhang, Zhao, & Patel, 2025).

12. Sonuç ve Klinik Öneriler: Yeniden kök kanal tedavisi, daha önce başarısız olmuş kök kanal tedavili dişlerde dişi ağızda tutmak için çoğu zaman ilk tercih edilmesi gereken yaklaşımdır. Bu süreçte asıl amaç; kanal dolgusunun kontrollü şekilde uzaklaştırılması, çalışma boyunun yeniden ve doğru biçimde belirlenmesi, kök kanal sisteminin temizlenip dezenfekte edilmesi ve ardından üç boyutlu, sızdırmaz bir dolgunun sağlanmasıdır. Güncel döner ve resiprokal NiTi sistemlerin kullanımı, NaOCl, EDTA ve CHX gibi irrigasyon solüsyonlarının PUI, EDDY, lazer destekli teknikler veya XPFR ile aktive edilmesi ve biyoseramik esaslı sealer'lar ile termoplastik obturasyon protokollerinin uygulanması, hem standart hem de zor anatomili vakalarda başarı şansını artırmaktadır. Kırık alet, perforasyon, NaOCl kazası, C-şekilli veya skleroze kanallar gibi durumlarda ise ayrıntılı klinik ve radyografik/CBCT değerlendirme ve dikkatli bir teknik uygulama, olası komplikasyonların yönetimi açısından belirleyicidir.

Klinik açıdan, kök kanallarına erişimin mümkün olduğu dişlerde cerrahi, çekim, implant seçeneklerine geçmeden önce cerrahi olmayan yeniden tedavi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Her vakada rubber dam ile izolasyon sağlanmalı, çalışma boyu radyografi ve EAB ile birlikte kullanılarak saptanmalı ve şekillendirme minimal fakat yeterli dentin uzaklaştırılacak şekilde planlanmalıdır. Enfeksiyon yükü yüksek veya geniş lezyonlu olgularda KH ve iyodoform içeren preparatlar gibi intrakanal medikamentler değerlendirilebilir; tedavi mutlaka iyi bir koronal restorasyonla tamamlanarak yeniden kontaminasyon riski azaltılmalıdır. Gelecekte YZ, nano taşıyıcı sistemler ve rehberli/robotik endodonti gibi teknolojilerin; tanı, çalışma boyu tespiti, kanal şekillendirmesi ve dolum basamaklarında klinisyene destek sağlayacağı öngörülse de, başarı halen temel prensiplere, yani doğru tanı, dikkatli teknik uygulama, etkin dezenfeksiyon, sızdırmaz obturasyon ve düzenli klinik ve radyografik takibe dayanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adamska, P., Sobczak-Zagalska, H., Gromek, Z., Wojciechowska, B., Doroszkiewicz, P., Chmielewski, M., . . . Pilloni, A. (2025). The Impact of Oral Health and Dental Care on Pregnancy: A Cross-Sectional Study Among Women of Reproductive Age. *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 5153.
- Aguilar, P., Hong, T., Tangthong, P., Phuvoravan, C., Pinchamnankool, K., & Phumpatrakom, P. (2025). Effect of Time-Lapse between Intermediate Restoration and Final Restoration on Survival Rate and Changing of Radiographic Periapical Lesion. *European Journal of General Dentistry*, 14(02), 219-226.
- Al-rujaib, B. A., Zaghloul, M. H., Reda, A., & Badr, A. E. (2022). Efficacy of different endodontic irrigant activation systems on smear layer removal and canal cleanliness: comparative scanning electron microscopic study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(D), 295-302.
- Al-Hadlaq, S. M. (2013). Effect of chloroform, orange solvent and eucalyptol on the accuracy of four electronic apex locators. *Australian Endodontic Journal*, 39(3), 112-115.
- Alavinejad, P., Yazdizadeh, M., Mombeinipour, A., & Karimzadeh, E. (2024). Comparison of the Effect of Different Cavity Designs and Temporary Restoration Materials on the Fracture Resistance of Upper Premolars, Undergone Re-treatment: An In-Vitro Study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 94(3), 677-683.
- Alcalde, G. P., de Paula, L. M. B., de Paula, E. N., & de Castro, F. P. L. (2022). Endodontic treatment and retreatment: a large systematic review. *Sciences*, 3, 6.
- Alfadley, A., Shujaat, S., Jamleh, A., Riaz, M., Aboalela, A. A., Ma, H., & Orhan, K. (2024). Progress of artificial intelligence-driven solutions for automated segmentation of dental pulp space on cone-beam computed tomography images. A systematic review. *Journal of Endodontics*, 50(9), 1221-1232.
- AlHussain, B. S., AlShehri, A. M., Abdulaziz, M., AlRasheed, S. K. A., & AlAhmad, F. A. (2023). A Systematic Review on Endodontic Retreatment and the Effective Removal of Endodontic Sealers Using Lasers.
- Allihaibi, M., Koller, G., & Mannocci, F. (2025). Diagnostic accuracy of a commercial AI-based platform in evaluating endodontic treatment outcomes on periapical radiographs using CBCT as the reference standard. *Journal of Endodontics*.
- Almeida, B. M., Junior, J. d. C. L., & Machado, A. G. (2023). Modern supplementary strategies of filling material removal in non-surgical root canal retreatment. *Research, Society and Development*, 12(6), e15312642127-e15312642127.

- Alves, J., Walton, R., & Drake, D. (1998). Coronal leakage: endotoxin penetration from mixed bacterial communities through obturated, post-prepared root canals. *Journal of endodontics*, 24(9), 587-591.
- Aminoshariae, A., Kulild, J., & Nagendrababu, V. (2021). Artificial intelligence in endodontics: current applications and future directions. *Journal of Endodontics*, 47(9), 1352-1357.
- Araújo, L. P. d., da Rosa, W. L. d. O., de Araujo, T. S., Immich, F., da Silva, A. F., & Piva, E. (2022). Effect of an intraorifice barrier on endodontically treated teeth: a systematic review and meta-analysis of In vitro studies. *BioMed Research International*, 2022(1), 2789073.
- Asiri, A. F., & Altuwalah, A. S. (2022). The role of neural artificial intelligence for diagnosis and treatment planning in endodontics: A qualitative review. *The Saudi Dental Journal*, 34(4), 270-281.
- Athanassiadis, B., Abbott, P., & Walsh, L. J. (2007). The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian dental journal*, 52, S64-S82.
- Baltieri, P. W. Q., de Araújo, L. P., Gomes, B. P., de Almeida, J. F. A., Ferraz, C. C. R., & de-Jesus-Soares, A. (2024). Outcome of Nonsurgical Root Canal Retreatment of Teeth with Persistent Apical Periodontitis Treated with Foraminal Enlargement and 2% Chlorhexidine Gel: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Endodontics*, 50(11), 1551-1559.
- Barbosa-Ribeiro, M., Arruda-Vasconcelos, R., Louzada, L. M., Lima, A. R., Marciano, M., de Almeida, J. F. A., . . . Gomes, B. P. (2020). Microbiological investigation in teeth with persistent/secondary endodontic infection in different stages of root canal retreatment. *European Endodontic Journal*, 5(3), 219.
- Barbosa, S. V., Burkard, D. H., & Spångberg, L. S. (1994). Cytotoxic effects of gutta-percha solvents. *Journal of Endodontics*, 20(1), 6-8.
- 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.
- Beach, C. W., Calhoun, J. C., Bramwell, J. D., Hutter, J. W., & Miller, G. A. (1996). Clinical evaluation of bacterial leakage of endodontic temporary filling materials. *Journal of Endodontics*, 22(9), 459-462.
- BERBERT*, A., Filho, M., Ueno, A. H., Bramante, C. M., & Ishikiriama, A. (1995). The influence of ultrasound in removing intraradicular posts. *International endodontic journal*, 28(2), 100-102.

- Bhagavaldas, M. C., Diwan, A., Kusumvalli, S., Pasha, S., Devale, M., & Chava, D. C. (2017). Efficacy of two rotary retreatment systems in removing Gutta-percha and sealer during endodontic retreatment with or without solvent: A comparative: in vitro: study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 20(1), 12-16.
- Bhatt, M., Seth, T., Chaudhary, S., Rajguru, K., Khalane, C. S., Chib, A. S., & Gupta, S. (2025). Nonsurgical Retreatment of Endodontically Treated Teeth: A Prospective Cohort Study on Success Rates and Quality of Life. *Cureus*, 17(7).
- Bora, T. (2016). Non-surgical endodontic retreatment and follow-up of an endo-perio lesion: a case report. *Turkish Endodontic Journal (TEJ)*, 1(1), 43-46.
- Brito-Junior, M., Faria-e-Silva, A. L., Quintino, A. C., Moreira-Junior, G., Geber, M., Camilo, C. C., & Soares, J. A. (2012). Orthograde retreatment failure with extruded MTA apical plug in a large periradicular lesion followed by surgical intervention: case report. *Gen Dent*, 60(2), e96-100.
- Buga, E. (2021). Clinical Case 20–Management of root canal treatment failure with inadequate obturation, unusual distal root anatomy and suspected ledge formation in a mandibular molar. *Clinical Atlas of Retreatment in Endodontics*, 147-153.
- Bürklein, S., Hinschitzka, K., Dammaschke, T., & Schäfer, E. (2012). Shaping ability and cleaning effectiveness of two single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth: Reciproc and WaveOne versus Mtwo and ProTaper. *International endodontic journal*, 45(5), 449-461.
- Bürklein, S., & Schäfer, E. (2012). Apically extruded debris with reciprocating single-file and full-sequence rotary instrumentation systems. *Journal of Endodontics*, 38(6), 850-852.
- Camilleri, J., Sorrentino, F., & Damidot, D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dental materials*, 29(5), 580-593.
- Canakci, B., Sungur, R., & Er, Ö. (2019). Comparison of warm vertical compaction and cold lateral condensation of α , β gutta-percha and resilon on apically extruded debris during retreatment. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(7), 926-931.
- Chirila, M., Scarlatescu, S., Nistor, C., & Moldoveanu, G. (2011). The accuracy of working length determination during endodontic retreatment. *Rom J Oral Rehabil*, 3, 63-67.
- Chong, B., & Ford, T. P. (1992). The role of intracanal medication in root canal treatment. *International endodontic journal*, 25(2), 97-106.

- Chowdhury, K., Antony, S. D. P., Solete, P., Elango, P. K., Sanghavi, A., & Muskan, S. (2025). Effectiveness of calcium hydroxide as an intracanal medicament in endodontic retreatment: A systematic review of clinical outcome. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 28(9), 849-858.
- Chu, C., Lo, E., & Cheung, G. (2005). Outcome of root canal treatment using Thermafil and cold lateral condensation filling techniques. *International endodontic journal*, 38(3), 179-185.
- Chybowski, E. A., Glickman, G. N., Patel, Y., Fleury, A., Solomon, E., & He, J. (2018). Clinical outcome of non-surgical root canal treatment using a single-cone technique with endosequence bioceramic sealer: a retrospective analysis. *Journal of Endodontics*, 44(6), 941-945.
- Collins, J., Walker, M. P., Kulild, J., & Lee, C. (2006). A comparison of three gutta-percha obturation techniques to replicate canal irregularities. *Journal of Endodontics*, 32(8), 762-765.
- Çıkman, A. Ş., Başar, Ö., & Çetinkaya, F. (2025). Accuracy of Electronic Apex Locators During Retreatment With Organic Gutta-Percha Solvents. *International Journal of Clinical Practice*, 2025(1), 7891762.
- De-Deus, G., Belladonna, F., Zuolo, A., Cavalcante, D., Carvalho, J., Simões-Carvalho, M., . . . Silva, E. (2019). XP-endo Finisher R instrument optimizes the removal of root filling remnants in oval-shaped canals. *International endodontic journal*, 52(6), 899-907.
- de Carvalho, F. M. A., de Oliveira Gonçalves, L. C., Marques, A. A. F., Alves, V., da Silveira Bueno, C. E., & De Martin, A. S. (2016). Cleaning effectiveness of a reciprocating single-file and a conventional rotary instrumentation system. *The Open Dentistry Journal*, 10, 704.
- De Pedro-Munoz, A., Rico-Romano, C., Sanchez-Llobet, P., Montiel-Company, J. M., & Mena-Alvarez, J. (2024). Cyclic fatigue resistance of rotary versus reciprocating endodontic files: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 882.
- Dioguardi, M., Dello Russo, C., Scarano, F., Esperouz, F., Ballini, A., Sovereto, D., . . . Lo Muzio, L. (2024). *Analysis of endodontic successes and failures in the removal of fractured endodontic instruments during retreatment: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis*. Paper presented at the Healthcare.
- Dioguardi, M., Di Gioia, G., Illuzzi, G., Laneve, E., Cocco, A., & Troiano, G. (2018). Endodontic irrigants: Different methods to improve efficacy and related problems. *European journal of dentistry*, 12(03), 459-466.
- Dioguardi, M., Stellacci, C., La Femina, L., Spirito, F., Sovereto, D., Laneve, E., . . . Cantore, S. (2022). Comparison of endodontic failures between nonsurgical

- retreatment and endodontic surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicina*, 58(7), 894.
- Duncan, H. F., & Chong, B. S. (2008). Removal of root filling materials. *Endodontic Topics*, 19(1), 33-57.
- Ebrahim, A. K., Wadachi, R., & Suda, H. (2007). In vitro evaluation of the accuracy of five different electronic apex locators for determining the working length of endodontically retreated teeth. *Australian Endodontic Journal*, 33(1), 7-12.
- Eggmann, F., Vokac, Y., Eick, S., & Neuhaus, K. W. (2020). Sonic irrigant activation for root canal disinfection: power modes matter! *BMC oral health*, 20(1), 102.
- Endo, M. S., Ferraz, C. C., Zaia, A. A., Almeida, J. F., & Gomes, B. P. (2013). Quantitative and qualitative analysis of microorganisms in root-filled teeth with persistent infection: Monitoring of the endodontic retreatment. *European journal of dentistry*, 7(03), 302-309.
- Esim, E., Er, Ö., Aslan, T., Avcı, A. T. E., & Üstün, Y. (2024). Finite Element Analysis of 3d Transient Linear Temperature Changes in the Periodontal Ligament During Thermoplasticized Gutta-Percha Obturation Techniques. *Meandros Medical and Dental Journal*, 25(4), 379-395.
- Estrela, C. (2005). *Ciencia endodóntica*: Artes Médicas.
- Estrela, C., Estrela, C. R. d. A., Hollanda, A. C. B., Decurcio, D. d. A., & Pécora, J. D. (2006). Influence of iodoform on antimicrobial potential of calcium hydroxide. *Journal of applied oral science*, 14, 33-37.
- Fan, Y., Gao, Y., Wang, X., Fan, B., Chen, Z., Yu, Q., . . . Yang, D. (2025). Expert consensus on management of instrument separation in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 17(1), 46.
- Fava, L. (2001). Calcium hydroxide in endodontic retreatment after two nonsurgical and two surgical failures: report of a case. *International endodontic journal*, 34(1), 72-80.
- Fernandes, M., De Ataíde, I., & Wagle, R. (2014). C-shaped root canal configuration: A review of literature. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 17(4), 312-319.
- Figini, L., Lodi, G., Gorni, F., & Gagliani, M. (2008). Single versus multiple visits for endodontic treatment of permanent teeth: a Cochrane systematic review. *Journal of Endodontics*, 34(9), 1041-1047.
- Fornari, B. S., Solda, C., Dotto, L., & Rigo, L. (2022). Factors associated with decision-making for replacing the temporary coronal restoration after endodontic treatment. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 21, e225580.

- Friedman, S., Stabholz, A., & Tamse, A. (1990). Endodontic retreatment—case selection and technique. Part 3. Retreatment techniques. *Journal of Endodontics*, 16(11), 543-549.
- Fuss, Z., & Trope, M. (1996). Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. *Dental Traumatology*, 12(6), 255-264.
- Gavini, G., Santos, M. d., Caldeira, C. L., Machado, M. E. d. L., Freire, L. G., Iglecias, E. F., . . . Candeiro, G. T. d. M. (2018). Nickel–titanium instruments in endodontics: a concise review of the state of the art. *Brazilian oral research*, 32, e67.
- Gencoglu, N., & Helvacioglu, D. (2009). Comparison of the different techniques to remove fractured endodontic instruments from root canal systems. *European journal of dentistry*, 3(02), 90-95.
- Ghaziani, P., Aghasizadeh, N., & Sheikh-Nezami, M. (2007). Endodontic treatment with MTA apical plugs: a case report. *Journal of oral science*, 49(4), 325-329.
- Giri, K., Banga, K., Arora, S., Elmsmari, F., & Pawar, A. M. (2025). Management of calcified canals during root canal treatment. A systematic review of case reports. *PeerJ*, 13, e19900.
- Godoi Jr, E. P., Fagundes, P. I. G., Francisco, P. A., Delboni, M. G., Barbosa-Ribeiro, M., Endo, M. S., . . . Gomes, B. P. (2025). Correlation Between LPS and LTA Levels With Clinical Features in Secondary Endodontic Infections. *Australian Endodontic Journal*.
- Goldberg, F., Marroquín, B. B., Frajlich, S., & Dreyer, C. (2005). In vitro evaluation of the ability of three apex locators to determine the working length during retreatment. *Journal of Endodontics*, 31(9), 676-678.
- Guess, G. M. (2004). Predictable Thermo-fil removal technique using the system-B heat source. *Journal of Endodontics*, 30(1), 61.
- Gulabivala, K., & Ng, Y. L. (2023). Factors that affect the outcomes of root canal treatment and retreatment—A reframing of the principles. *International endodontic journal*, 56, 82-115.
- Gulhane, A., Sapkale, K. D., Sayed, A., Ramugade, M., Kamble, S., & Magar, A. (2025). Comparative Evaluation of the Effectiveness of Laser-Assisted Irrigation and Ultrasonic Irrigation on Postoperative Pain in Single-Visit Endodontics: A Systematic Review. *Cureus*, 17(5).
- Gupta, H. (2024). Evaluation of Postoperative Pain Perception Incidence after Single-Visit Versus Multiple-Visit Root Canal Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 2), S1711-S1715.

- 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.
- Hale, R., Gatti, R., Glickman, G. N., & Opperman, L. A. (2012). Comparative analysis of carrier-based obturation and lateral compaction: a retrospective clinical outcomes study. *International journal of dentistry*, 2012(1), 954675.
- Hassan, E., Sharaan, M., & Ragab, M. (2022). Cleaning efficacy and debris extrusion using XP-endo Finisher and XP-endo Finisher R as supplementary files during retreatment: an in vitro study. *European Endodontic Journal*, 7(1), 40.
- He, J., White, R. K., White, C. A., Schweitzer, J. L., & Woodmansey, K. F. (2017). Clinical and patient-centered outcomes of nonsurgical root canal retreatment in first molars using contemporary techniques. *Journal of Endodontics*, 43(2), 231-237.
- Horvath, S., Altenburger, M., Naumann, M., Wolkewitz, M., & Schirrmeister, J. (2009). Cleanliness of dentinal tubules following gutta-percha removal with and without solvents: a scanning electron microscopic study. *International endodontic journal*, 42(11), 1032-1038.
- Hu, J., Zhu, Y., Deng, S., Wang, Z., & He, F. (2023). Outcome of root canal treatment using warm vertical compaction with bioceramic and resin-based sealers: a randomised clinical trial. *Australian Endodontic Journal*, 49, 170-178.
- Ibrahim, A. M., Zakhary, S. Y., & Amin, S. A. W. (2020). Calcium hydroxide intracanal medication effects on pain and flare-up: a systematic review and meta-analysis. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 45(3).
- Izadpanah, A., Javaheripour, A., Maleki, A., Alipour, M., Hosseini-fard, H., Sharifi, S., & Maleki Dizaj, S. (2021). The Comparison of Short-Term Postoperative Pain in Single-versus Multiple-Visit Root Canal Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Pain Research and Management*, 2021(1), 5574995.
- Jensen, A. L., Abbott, P., & Salgado, J. C. (2007). Interim and temporary restoration of teeth during endodontic treatment. *Australian dental journal*, 52, S83-S99.
- Kaloustian, M. K., Hachem, C. E., Zogheib, C., Nehme, W., Hardan, L., Rached, P., . . . Mancino, D. (2022). Effectiveness of the revision system and sonic irrigation in the removal of root canal filling material from oval canals: an in vitro study. *Bioengineering*, 9(6), 260.
- Kaur, U., Arora, A., & Malhan, S. (2021). Retreatment endodontics: A review. *International Journal of Health Sciences*, 149-163.
- Kim, B.-N., Son, S.-A., & Park, J.-K. (2021). Endodontic retreatment of a calcified anterior tooth using a 3D-printed endodontic guide Endodontische Revision

- eines kalzifizierten Frontzahns unter Verwendung einer 3-D-gedruckten Endodontie-Schablone. *International Journal of Computerized Dentistry*, 24(4), 419-427.
- Krug, R., Schwarz, F., Dullin, C., Leontiev, W., Connert, T., Krastl, G., & Haupt, F. (2024). Removal of fiber posts using conventional versus guided endodontics: a comparative study of dentin loss and complications. *Clinical Oral Investigations*, 28(3), 192.
- Kruse, C., Spin-Neto, R., Wenzel, A., Vaeth, M., & Kirkevang, L. L. (2018). Impact of cone beam computed tomography on periapical assessment and treatment planning five to eleven years after surgical endodontic retreatment. *International endodontic journal*, 51(7), 729-737.
- Lai, G., Dunlap, C., Gluskin, A., Nehme, W. B., & Azim, A. A. (2023). Artificial intelligence in endodontics. *Journal of the California Dental Association*, 51(1), 2199933.
- Lee, F. S., Van Cura, J. E., & BeGole, E. (1998). A comparison of root surface temperatures using different obturation heat sources. *Journal of Endodontics*, 24(9), 617-620.
- Li, J., Chen, L., Zeng, C., Liu, Y., Gong, Q., & Jiang, H. (2022). Clinical outcome of bioceramic sealer iRoot SP extrusion in root canal treatment: a retrospective analysis. *Head & Face Medicine*, 18(1), 28.
- Liu, H., & Shen, Y. (2024). Endodontic Retreatment of a Mandibular Second Molar With a C-shaped Root Canal Configuration: A Case Report. *Cureus*, 16(1).
- Maia, L. M., Toubes, K. M., Júnior, G. M., Tonelli, S. Q., de Carvalho Machado, V., Silveira, F. F., & Nunes, E. (2020). Guided endodontics in nonsurgical retreatment of a mandibular first molar: a new approach and case report. *Iranian Endodontic Journal*, 15(2), 111.
- Malentacca, A., Zaccheo, F., Rupe, C., & Lajolo, C. (2023). Endodontic clinical outcome after separated instrument removal using a spinal needle technique: a retrospective study of thirty years of clinical experience. *Journal of Endodontics*, 49(8), 980-989.
- Malmberg, L., Björkner, A. E., & Bergenholtz, G. (2016). Establishment and maintenance of asepsis in endodontics—a review of the literature. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(6), 431-435.
- Mandke, L. (2016). Importance of coronal seal: preventing coronal leakage in endodontics. *Journal of Restorative Dentistry*, 4(3), 71-71.
- Mareschi, P., Taschieri, S., & Corbella, S. (2020). Long-term follow-up of nonsurgical endodontic treatments performed by one specialist: a retrospective cohort study about tooth survival and treatment success. *International journal of dentistry*, 2020(1), 8855612.

- Marques, J. A., Falacho, R. I., Fateixa, S., Caramelo, F., Santos, J. M., Rocha, J., . . . Palma, P. J. (2025). Advancing Adhesive Strategies for Endodontically Treated Teeth—Part I: Impact of Endodontic Irrigation Protocols on the Chemical Composition and Structural Integrity of Coronal Dentin. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 37(7), 1848-1864.
- Marques, R. P. d. S., Moura-Netto, C., Oliveira, N. M. d., Bresolin, C. R., Mello-Moura, A. C. V., Mendes, F. M., & Novaes, T. F. (2020). Physicochemical properties and filling capacity of an experimental iodoform-based paste in primary teeth. *Brazilian Oral Research*, 34, e089.
- Martinho, F. C., Griffin, I. L., & Corazza, B. J. M. (2023). Current applications of dynamic navigation system in endodontics: a scoping review. *European journal of dentistry*, 17(03), 569-586.
- Marx, J., Ward, C., Gunnell, B., Marx, Z., Parry, A., Dyal, S., . . . Hung, M. (2025). Influence of Ultrasonic Activation of Endodontic Irrigants on Microbial Reduction and Postoperative Pain: A Scoping Review of In Vivo Studies. *Dentistry Journal*, 13(10), 459.
- Matos, F. d. S., da Silva, F. R., Paranhos, L. R., Moura, C. C. G., Bresciani, E., & Valera, M. C. (2020). The effect of 17% EDTA and QMiX ultrasonic activation on smear layer removal and sealer penetration: Ex vivo study. *Scientific Reports*, 10(1), 10311.
- McGuigan, M., Louca, C., & Duncan, H. (2013). Clinical decision-making after endodontic instrument fracture. *British dental journal*, 214(8), 395-400.
- Michelon, C., Frighetto, M., Lang, P. M., Bello, M. D. C., Pillar, R., Serpa, G. F., & Bier, C. A. S. (2016). Efficacy of passive ultrasonic irrigation in removing root filling material during endodontic retreatment. *Revista de Odontologia da UNESP*, 45(1), 15-20.
- Modaresi, J., Mehrabanian, M., Marincsák, R., & Afshar, M. (2025). Retreatment of a Tooth With Calcified Canals Using Cold Ceramic: A Case Report. *Cureus*, 17(8), e90769.
- Moghadas, L., Shahmoradi, M., & Narimani, T. (2012). Antimicrobial activity of a new nanobased endodontic irrigation solution: In vitro: study. *Dental Hypotheses*, 3(4), 142-146.
- Mohammadi, Z., Shalavi, S., Giardino, L., Palazzi, F., & Asgary, S. (2015). Impact of ultrasonic activation on the effectiveness of sodium hypochlorite: A review. *Iranian Endodontic Journal*, 10(4), 216.
- Mohammadi, Z., Shalavi, S., & Jafarzadeh, H. (2013). Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. *European journal of dentistry*, 7(S 01), S135-S142.

- Nešković, J., Jovanović-Medojević, M., & Živković, S. (2017). Clinical and radiological analysis of the causes for endodontic treatment failure. *Stomatološki glasnik Srbije*, 64(2), 63-73.
- Nurko, C., Ranly, D., García-Godoy, F., & Lakshmyya, K. (2000). Resorption of a calcium hydroxide/iodoform paste (Vitapex) in root canal therapy for primary teeth: a case report. *Pediatric dentistry*, 22(6), 517-520.
- Olivieri, J. G., Pato, N. F., Labraca, P., Tomàs, J., Miró, Q., & Duran-Sindreu, F. (2023). Outcome of nonsurgical root canal retreatment procedures obturated with warm gutta-percha techniques: a longitudinal clinical study. *Journal of Endodontics*, 49(8), 963-971.
- Oncu, A., Huang, Y., Amasya, G., Sevimay, F. S., Orhan, K., & Celikten, B. (2021). Silver nanoparticles in endodontics: recent developments and applications. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 46(3).
- Ordinola-Zapata, R., Noblett, W. C., Perez-Ron, A., Ye, Z., & Vera, J. (2022). Present status and future directions of intracanal medicaments. *International endodontic journal*, 55, 613-636.
- Özer, S. Y. (2020). Non-surgical root canal retreatment: A retrospective outcome study. *Meandros Medical and Dental Journal*, 21(1), 67-72.
- Paiva, R. C. T., Solda, C., Vendramini, F., Vanni, J. R., Marcon, F. B., Fornari, V. J., & Hartmann, M. S. M. (2018). Regaining apical patency with manual and reciprocating instrumentation during retreatment. *Iranian Endodontic Journal*, 13(3), 351.
- Panitvisai, P., Parunnit, P., Sathorn, C., & Messer, H. H. (2010). Impact of a retained instrument on treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 36(5), 775-780.
- Park, D.-M., Seok, W.-H., & Yoon, J.-Y. (2024). Factors influencing non-surgical root canal treatment outcomes in mandibular second molars: A retrospective cone-beam computed tomography analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(10), 2931.
- Park, S. Y., Kang, M. K., Choi, H. W., & Shon, W.-J. (2020). Comparative analysis of root canal filling debris and smear layer removal efficacy using various root canal activation systems during endodontic retreatment. *Medicina*, 56(11), 615.
- Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., Foschi, F., & Mannocci, F. (2012). The detection of periapical pathosis using digital periapical radiography and cone beam computed tomography—part 2: a 1-year post-treatment follow-up. *International endodontic journal*, 45(8), 711-723.
- Patro, P. P. (2020). Intracanal Medicaments in Paediatric Endodontics. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(4).

- Pirani, C., Friedman, S., Gatto, M., Iacono, F., Tinarelli, V., Gandolfi, M., & Prati, C. (2018). Survival and periapical health after root canal treatment with carrier-based root fillings: five-year retrospective assessment. *International endodontic journal*, 51, e178-e188.
- Qin, L., Qiao, W., Chen, C., Lin, Y., Zhang, X., & Meng, L. (2025). Robot-assisted endodontic retreatment: a case report with clinical considerations. *Journal of Endodontics*, 51(4), 521-527.
- Radeva, E. N. (2015). Removal of metal posts in retreatment of teeth with failed endodontic treatment (clinical cases). *Int J Sci Res*, 4(1), 2084-2088.
- Ramezani, M., Bolbolian, M., Aliakbari, M., Alizadeh, A., Tofangchiha, M., Faegh, S. M., . . . D'Amato, G. (2022). Accuracy of three types of apex locators versus digital periapical radiography for working length determination in maxillary premolars: An in vitro study. *Clinics and Practice*, 12(6), 1043-1053.
- Ravanshad, S., Adl, A., & Anvar, J. (2010). Effect of working length measurement by electronic apex locator or radiography on the adequacy of final working length: a randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*, 36(11), 1753-1756.
- Roda, R. (2017). Nonsurgical retreatment: Clinical decision making. *Endodontics: Colleagues for Excellence*. Chicago: American Association of Endodontists.
- Rollings, S., Stevenson, B., & Ricketts, D. (2013). Posts—when it all goes wrong! Part 2: post removal techniques. *Dental Update*, 40(3), 166-178.
- Rombouts, C., Giraud, T., Jeanneau, C., & About, I. (2017). Pulp vascularization during tooth development, regeneration, and therapy. *Journal of dental research*, 96(2), 137-144.
- Rödig, T., & Arnold, M. (2022). Removal of root canal filling materials. *Endodontic Advances and Evidence-Based Clinical Guidelines*, 511-564.
- Ruddle, C. J. (2004). Nonsurgical retreatment. *Journal of Endodontics*, 30(12), 827-845.
- Ruiz-Piñón, M., Gancedo-Gancedo, T., Castelo-Baz, P., Lorenzo-Pouso, A. I., Martín-Cruces, J., & Martín-Biedma, B. (2021). Retreatment in endodontics with plastic core obturators. A new technique. *Australian Endodontic Journal*, 47(3), 672-678.
- Sabeti, M. A., Karimpourtalebi, N., Shahravan, A., & Dianat, O. (2024). Clinical and radiographic failure of nonsurgical endodontic treatment and retreatment using single-cone technique with calcium silicate-based sealers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 50(6), 735-746. e731.
- Sainudeen, S., Rani, P., Batra, D., Vedula, B. D., Vaybase, V. A., Mitthra, S., & Mustafa, M. (2024). Factors Influencing the Success of Endodontic

- Retreatment: Insights from a Retrospective Study. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 3), S2391-S2393.
- Samiei, M., Sabanik, P., & Avval, S. T. (2025). Guided endodontics for non-surgical root canal retreatment: a systematic review. *Iranian Endodontic Journal*, 20(1), e3.
- Satpute, A., Zarekar, M., & Zarekar, M. (2025). Endodontic retreatment and retrieval of separated instrument using ultrasonic: A case report with clinical perspective. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 16(3), 178-182.
- Sayyad Soufdoost, R., Jamali Ghomi, A., & Labbaf, H. (2020). Endodontic management of a tooth with apical overfilling and perforating external root resorption: A case report. *Clinical Case Reports*, 8(12), 3277-3282.
- Shaji, M. M., & Mookan, C. (2024). Endodontic treatment in pregnant women. *International Dental Journal of Students' Research*, 12(4).
- Shan, T., Tay, F., & Gu, L. (2021). Application of artificial intelligence in dentistry. *Journal of dental research*, 100(3), 232-244.
- Sharifi, R., Vatani, A., Sabzi, A., & Safaei, M. (2024). A narrative review on application of metal and metal oxide nanoparticles in endodontics. *Heliyon*, 10(15).
- Shibu, T. M. (2015). Post operative pain in endodontics: A systemic review. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, 7(8), 130-137.
- Shivashankar, M. B., Niranjana, N. T., Jayasheel, A., & Kenchanagoudra, M. G. (2016). Computed tomography evaluation of canal transportation and volumetric changes in root canal dentin of curved canals using Mtwo, ProTaper and ProTaper Next rotary system-an in-vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(11), ZC10.
- Signoretto, F. G., Endo, M. S., Gomes, B. P., Montagner, F., Tosello, F. B., & Jacinto, R. C. (2011). Persistent extraradicular infection in root-filled asymptomatic human tooth: scanning electron microscopic analysis and microbial investigation after apical microsurgery. *Journal of endodontics*, 37(12), 1696-1700.
- Silva, E., Belladonna, F., Zuolo, A., Rodrigues, E., Ehrhardt, I., Souza, E., & De-Deus, G. (2018). Effectiveness of XP-endo Finisher and XP-endo Finisher R in removing root filling remnants: a micro-CT study. *International endodontic journal*, 51(1), 86-91.
- Silva, E. J. N. L., Orlowsky, N. B., Herrera, D. R., Machado, R., Krebs, R. L., & Coutinho-Filho, T. d. S. (2014). Effectiveness of rotatory and reciprocating movements in root canal filling material removal. *Brazilian oral research*, 29, 01-06.

- Sinai, I. H. (1977). Endodontic perforations: their prognosis and treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 95(1), 90-95.
- Soldado-Cañadas, P., Muñoz-Garduño, C., Sanz-Serrano, D., Sánchez-Torres, A., & Mercadé, M. (2025). The Clinical Impact of the Combination of CBCT and Periapical Radiographs on Endodontic Diagnosis and Treatment Planning—A Retrospective Cohort Study. *International endodontic journal*.
- Spili, P., Parashos, P., & Messer, H. H. (2005). The impact of instrument fracture on outcome of endodontic treatment. *Journal of Endodontics*, 31(12), 845-850.
- Stabholz, A., Friedman, S., & Tamse, A. (1994). Endodontic failures and re-treatment. *Pathways of the pulp*. 6th ed. St Louis, MO: Mosby, 692-693.
- Tabassum, S., & Khan, F. R. (2016). Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *European journal of dentistry*, 10(01), 144-147.
- Tait, C., Camilleri, J., & Blundell, K. (2025). Non-surgical endodontics-obturation. *British dental journal*, 238(7), 487-496.
- Tay, K.-X., Lim, L. Z., Goh, B. K. C., & Yu, V. S. H. (2022). Influence of cone beam computed tomography on endodontic treatment planning: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 127, 104353.
- Terauchi, Y., Ali, W. T., & Abielhassan, M. M. (2022). Present status and future directions: removal of fractured instruments. *International endodontic journal*, 55, 685-709.
- Tonini, R., Salvadori, M., Audino, E., Sauro, S., Garo, M. L., & Salgarello, S. (2022). Irrigating solutions and activation methods used in clinical endodontics: a systematic review. *Frontiers in Oral Health*, 3, 838043.
- Tonini, R., Salvadori, M., Bartoli, M., Francinelli, J., Bertoletti, P., Garo, M. L., & Salgarello, S. (2022). Carrier-based obturation: effect of sonication technique on sealer penetration in dentinal tubules: a confocal laser scanning microscope study. *Applied Sciences*, 12(17), 8877.
- Tsisis, I., Amdor, B., Tamse, A., & Kfir, A. (2008). The effect of maintaining apical patency on canal transportation. *International endodontic journal*, 41(5), 431-435.
- Vail, M. M., & Guba, P. P. (2002). Apical healing of an endodontically treated tooth with a temporary restoration. *Journal of Endodontics*, 28(10), 724-726.
- Van der Sluis, L., Versluis, M., Wu, M., & Wesselink, P. (2007). Passive ultrasonic irrigation of the root canal: a review of the literature. *International endodontic journal*, 40(6), 415-426.
- Versiani, M., Martins, J., & Ordinola-Zapata, R. (2023). Anatomical complexities affecting root canal preparation: a narrative review. *Australian dental journal*, 68, S5-S23.

- Virdee, S., & Thomas, M. (2017). A practitioner's guide to gutta-percha removal during endodontic retreatment. *British dental journal*, 222(4), 251-257.
- Ward, J. R., Parashos, P., & Messer, H. H. (2003). Evaluation of an ultrasonic technique to remove fractured rotary nickel-titanium endodontic instruments from root canals: clinical cases. *Journal of Endodontics*, 29(11), 764-767.
- Wenteler, G., Sathorn, C., & Parashos, P. (2015). Factors influencing root canal retreatment strategies by general practitioners and specialists in Australia. *International endodontic journal*, 48(5), 417-427.
- Wilcox, L. R., & Juhlin, J. J. (1994). Endodontic retreatment of Thermafil versus laterally condensed gutta-percha. *Journal of Endodontics*, 20(3), 115-117.
- Wolcott, J. F., Himel, V. T., & Hicks, M. L. (1999). Thermafil retreatment using a new "System B" technique or a solvent. *Journal of Endodontics*, 25(11), 761-764.
- Wong, A. W.-Y., Tsang, C. S.-C., Zhang, S., Li, K.-Y., Zhang, C., & Chu, C.-H. (2015). Treatment outcomes of single-visit versus multiple-visit non-surgical endodontic therapy: a randomised clinical trial. *BMC oral health*, 15(1), 162.
- Wong, J., Manoil, D., Näsman, P., Belibasakis, G. N., & Neelakantan, P. (2021). Microbiological aspects of root canal infections and disinfection strategies: an update review on the current knowledge and challenges. *Frontiers in Oral Health*, 2, 672887.
- Yaylali, I. E., Kurnaz, S., & Tunca, Y. M. (2018). Maintaining apical patency does not increase postoperative pain in molars with necrotic pulp and apical periodontitis: a randomized controlled trial. *Journal of Endodontics*, 44(3), 335-340.
- Yoon, J., Cho, B.-H., Bae, J., & Choi, Y. (2018). Anatomical analysis of the resected roots of mandibular first molars after failed non-surgical retreatment. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 43(2), e16.
- You, S.-Y., Kim, H.-C., Bae, K.-S., Baek, S.-H., Kum, K.-Y., & Lee, W. (2011). Shaping ability of reciprocating motion in curved root canals: a comparative study with micro-computed tomography. *Journal of Endodontics*, 37(9), 1296-1300.
- your DICOM, T., & Guides, S. Non-Surgical Root Canal ReTreatment of Failed Apicoectomy with the Use of MTA cement.
- Yu, P., Luo, H., Zhang, X. w., Zhao, R., & Patel, S. (2025). Robotic navigation system for management of pulp canal obliteration: A case report. *International endodontic journal*.
- Zanza, A., Reda, R., & Testarelli, L. (2023). Endodontic orthograde retreatments: Challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 245-265.

- Zargar, N., & Amiri, M. (2023). Guided endodontic treatment for calcified central incisor with discoloration, a conservative approach preserving incisal edge: A case report. *Iranian Endodontic Journal*, 18(4), 259.
- Zehnder, M., & Paque, F. (2008). Disinfection of the root canal system during root canal re-treatment. *Endodontic Topics*, 19(1), 58-73.
- Zeng, C., Willison, J., Meghil, M. M., Bergeron, B. E., Cutler, C. W., Tay, F. R., . . . Ma, J. (2018). Antibacterial efficacy of an endodontic sonic-powered irrigation system: an in vitro study. *Journal of Dentistry*, 75, 105-112.
- Zhou, D., Xu, F., Dai, J., Wang, X., Ping, Y., & Wang, J. (2025). Comparing the effectiveness of a robotic and dynamic navigation system in fiber post removal: An in vitro study. *Journal of Endodontics*.
- Zou, X., Zheng, X., Liang, Y., Zhang, C., Fan, B., Liang, J., . . . Hou, B. (2024). Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 16(1), 23.

BÖLÜM 36

Lipit Damlacıkları ve Perilipin Proteinleri: Oksidatif Stres ve Metabolik Adaptasyonun Fizyolojik Düzenlenmesi

Seyhan Taşkın¹

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
0000-0002-3322-759X

Giriş

Hücre içi lipid damlacıkları (LD'ler), geçmişte yalnızca enerji depoları olarak görülse de, günümüzde metabolik homeostazın aktif düzenleyicileri olarak kabul edilen dinamik organellerdir. LD'ler, büyük ölçüde triaçilgliserol ve kolesterol esterlerinden oluşan hidrofobik bir çekirdeğin, fosfolipitlerden meydana gelen bir monolayer ile çevrilmesiyle oluşur (Jackson, 2019). LD'ler metabolik yakıt olarak ve membran bileşenleri, posttranslasyonel protein modifikasyonları ve hücre içindeki sinyal molekülleri için kullanılabilecek lipidleri depolar. Çekirdeği çevreleyen zar fosfolipidler, kolesterol ve farklı işlevlere sahip proteinlerden oluşur (Bickel et al., 2009). Bu yüzeyi, perilipin ailesi başta olmak üzere çok sayıda özgül protein kaplar; bu proteinler LD'nin davranışını, lipid mobilizasyonunu, lipoliz hızını ve organeller arası iletişimi belirleyen temel faktörlerdir. Hücrel lipid metabolizmasının merkezinde yer alan LD'ler, aynı zamanda stres yanıtı, hormon sinyali, inflamasyon ve enerji dengesi gibi birçok biyolojik süreçte de kritik roller üstlenir (S. Xu et al., 2018).

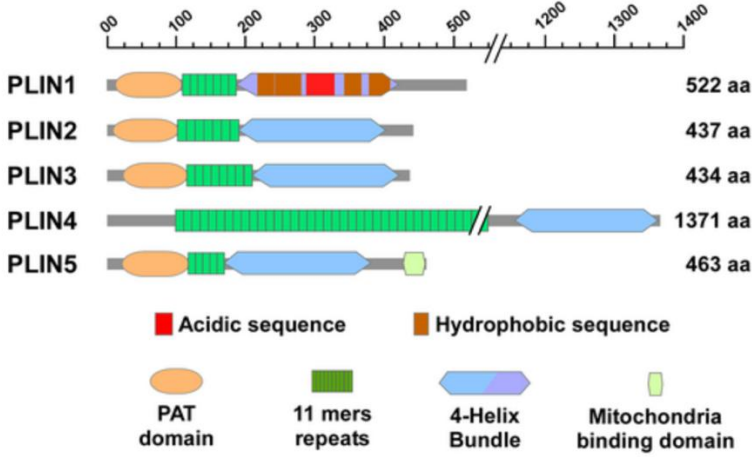
Son yirmi yılda lipid damlacıkları, boyut, lipid içeriği, protein bileşimi ve hücrel işlevleri açısından kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir. LD'lerin bu işlevsel çeşitliliğini belirleyen en önemli faktörlerden biri, yüzeylerinde yer alan perilipin protein ailesidir. Perilipinlerin tanımlanması, LD biyolojisinin anlaşılmasında bir dönüm noktası oluşturmuş ve lipid metabolizmasının dinamik yapısını ortaya çıkarmıştır (Itabe et al., 2017).

Perilipin Protein Ailesi: Yapısal Özellikler, Doku Dağılımı ve Temel Fonksiyonlar

Ailenin ilk tanımlanan üyesi olan Perilipin 1 (PLIN1), 1990 yılında lipolitik olarak aktif insan adipositlerinde en yoğun fosforile olan protein şeklinde tanımlanmıştır (Egan et al., 1990). Bu erken gözlem, PLIN1'in lipoliz sürecinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahip olabileceğini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, PLIN1'in hem adipositlerde endojen olarak hem de farklı hücre tiplerinde heterolog olarak ifade edildiğinde LD yüzeyine özgül bir şekilde lokalize olduğunu doğrulamıştır. Bu nedenle protein, Yunanca “çevreleyen yağ” anlamına gelen *peri-lipos* kelimelerinden türetilerek perilipin olarak adlandırılmıştır (Tansey et al., 2003) (Blanchette-Mackie EJ et al., 1995).

Bu keşfi izleyen yıllarda insan ve fare dokularında perilipin ailesine ait dört üye daha tanımlanmış ve bu proteinler günümüzde PLIN2, PLIN3, PLIN4 ve PLIN5 olarak adlandırılmaktadır. Perilipin ailesi, yapısal özellikleri, hücrel lokalizasyonları ve metabolik rolleri açısından birbirinden ayrılan ancak lipid damlacığı (LD) dinamiklerinin düzenlenmesinde ortak işlevlere sahip proteinlerden oluşur. Ailenin üyeleri literatürde farklı isimlerle de anılmaktadır: PLIN1 klasik anlamda “perilipin” olarak bilinirken; PLIN2, adiposit farklılaşması sırasında belirgin şekilde arttığı için “adipofilin” ya da “adipocyte differentiation-related protein” olarak adlandırılmıştır. PLIN3, 47 kDa kuyruk

etkileşimli protein (TIP47) olarak tanımlanmış olup aynı zamanda plasental protein 17 ve mannoz-6-fosfat bağlayıcı protein 1 isimleriyle de literatürde yer alır. PLIN4, başlangıçta plazma membranıyla ilişkili bir protein olarak tanımlanmış; PLIN5 ise kalp, iskelet kası ve karaciğer gibi yüksek oksidatif kapasiteye sahip dokularda bol bulunduğu için “oksidatif perilipin”, “myocardial lipid droplet protein” veya “lipid storage droplet protein 5 (LSDP5)” gibi adlarla da anılmıştır. Bu geniş isimlendirme yelpazesi, perilipinlerin farklı dokulardaki fonksiyonel çeşitliliğini ve lipid metabolizmasında oynadıkları temel rolleri yansıtmaktadır (MacPherson & Peters, 2015).



Şekil 1: İnsan perilipinlerinin alan yapısının karşılaştırılması (Griseti et al., 2024).

Perilipin ailesi, tipik olarak üç farklı protein alanından oluşur. Öncelikle N-terminal bölgelerindeki dizi homologiesi ile karakterize edilir. N-terminal bölgesi, sırasıyla PLIN1, PLIN2 ve PLIN3'e karşılık gelen "perilipin, adipofilin, TIP-47" için PAT alanı olarak adlandırılır (Griseti et al., 2024). PAT bölgesinin ardından, tüm PLIN'ler, dizileri boyunca değişken uzunlukta 11-aa tekrar bölgelerine sahiptir ve bu bölgeler PLIN'leri LD'lere çekmek için yeterli olan amfipatik heliksler oluşturur ve 4 sarmallı bir demet yapısı benimseyen bir C-terminal alanından oluşurlar (Čopić et al., 2018; Rowe et al., 2016).

Perilipinlerin, endoplazmik retikulumda mevcut olan lipitleri, özellikle diasilgliserölü bağlayıp muhtemelen hapsederek LD biyogenezini teşvik edebilmeleri nedeniyle, LD biyogenezinde daha aktif işlevlere sahip olabilecekleri düşünülmektedir (Jacquier et al., 2013; Skinner et al., 2009). Bu proteinlerin doku dağılımları, biyokimyasal özellikleri ve lipid metabolizmasındaki rollerinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (Zhang et al., 2024). PLIN1, başlıca beyaz yağ dokusundaki adipositlerde ve meme dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilen bir perilipin ailesi üyesidir. Ayrıca lipid metabolizmasındaki rolleri açısından en kapsamlı araştırılan perilipin olup,

trigliseritlerin esterleşmesi ve yağ asitlerine parçalanması gibi oldukça koordineli süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir konuma sahiptir (Coleman & Mashek, 2011). Perilipin 1'in işlevi çift yönlüdür: Bir yandan lipolizi baskılayarak LD stabilitesini korur, diğer yandan belirli koşullarda lipit sentezi ve depolanmasına katkıda bulunur. Nitekim PLIN1'in ortadan kaldırılması, lipit sentezinden sorumlu genlerin ekspresyonunu azaltırken oksidatif metabolizma ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır; bu durum PLIN1 gen nakavt farelerde obeziteye direnç gelişmesine yol açmaktadır. Bu direnç, artan inflamatuvar makrofaj infiltrasyonunun tetiklediği doku inflamasyonu ve buna bağlı insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Castro-Chavez et al., 2003; Sohn et al., 2018). Bununla birlikte, PLIN1 aşırı ekspresyonunun da yağ dokusunda küçülmeye ve diyet kaynaklı obeziteye karşı koruyucu bir etki oluşturduğu gösterilmiştir (Miyoshi et al., 2007; Sawada et al., 2010). Ancak bu iki modelin sonuçları arasında önemli bir ayrışma vardır: Perilipin 1'in aşırı ekspresyonu glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirirken, Perilipin 1 eksikliği bu metabolik parametrelerde bozulmalara yol açmaktadır (Miyoshi et al., 2007). Bu bulgular, PLIN1'in adipositlerde lipit homeostazı ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde temel bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Zhang et al., 2024).

Perilipin 2, yağ dokusu (adipositler) ile sınırlı kalmayıp çok sayıda doku ve hücre tipinde ifade edilen yaygın bir lipit damlacığı yüzey proteindir. Perilipin 2, her yerde eksprese edilir ve perilipin 1 veya perilipin 5'in eksprese edilmediği hücrelerde lipit damlacıklarıyla ilişkili başlıca perilipindir. Perilipin 1 ve 5, perilipinlerin, lipazların ve lipaz kofaktörlerinin cAMP-bağımlı protein kinaz (PKA) aracılı fosforilasyonu ile modüle edilen lipoliz üzerinde spesifik ve belirgin bir kontrol uygularken, perilipin 2 lipolizi yalnızca orta düzeyde zayıflatır ve PKA tarafından fosforile edilmez. Perilipin 2, hem perilipin 1 hem de perilipin 5'e göre lipolize önemli ölçüde daha toleranslıdır (Wang et al., 2011)(Wang et al., 2009). PKA'yı aktive eden bazal veya hormonal olarak uyarılmış koşullar altında protein bağlanma etkileşimleri yoluyla lipit damlacıklarına lipit damlacıklarını etkili bir şekilde dahil etmez. Bunun yerine, perilipin 2'nin hücrelerde aşırı ekspresyonu lipolizi zayıflatır (Bell et al., 2008)(Listenberger et al., 2007). Perilipin 2'den yoksun farelerde, özellikle farelere yüksek yağlı bir diyet verildiğinde karaciğerde triasilgliserol depolanması azalmıştır, meme bezi gelişimi ve emzirme değişmiştir ve yüksek yağlı beslenen farelerde beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesiyle obeziteye karşı koruma sağlanmıştır (Libby et al., 2016) (McManaman et al., 2013). Mevcut verilerin büyük kısmı, Perilipin 2'nin lipolizi sınırlayan bir bariyer görevi gördüğünü ve bu işlevin kaybının artmış yağ asidi akışı nedeniyle gen ekspresyonunda belirgin değişimlere yol açtığını göstermektedir. Bu artmış yağ asidi yükü, özellikle yüksek yağlı diyet koşullarında daha da belirginleşerek Perilipin 2 eksikliğinde gözlenen metabolik fenotipleri şiddetlendirmektedir.

PLIN3 ve PLIN4'ün lipolizdeki özgül rollerine ilişkin bilgiler sınırlı olmakla birlikte, mevcut kanıtlar bu iki perilipinin lipit damlacıklarının stabilitesinin korunmasında ve lipolizden korunmasında önemli düzenleyici işlevlere işaret etmektedir. PLIN3, perilipin ailesi içinde en geniş doku dağılımına sahip olan üye olup, PLIN2'den sonra en yaygın eksprese edilen perilipindir (Najt et al., 2022). Hem PLIN3 hem de PLIN2'nin hormon duyarlı lipaz veya ATGL aracılı lipolizi doğrudan aktive ettiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bunun yerine, PLIN2/PLIN3 eksikliğinde lipit damlacıklarının sayısının azalması ve boyutlarının belirgin biçimde artması, buna paralel olarak ATGL-bağımlı lipolizin yükselmesi, her iki proteinin de lipit damlacığı yüzeyinde yüzey aktif madde benzeri bir stabilizasyon görevi gördüğünü düşündürmektedir. Bu model, bu proteinlerin lipit damlacığı yüzeyini kaplayarak lipazların erişimini fiziksel olarak sınırladığı görüşüyle uyumludur (Bell et al., 2008; Kaushik & Cuervo, 2015; Listenberger et al., 2007).

PLIN4'e ilişkin veri daha az olmakla birlikte, PLIN4'ün özellikle adiposit farklılaşması sırasında artan ekspresyonu ve iskelet kasının oksidatif tip I liflerinde yüksek düzeyde bulunması, bu proteinin de benzer şekilde lipit damlacığı stabilitesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. (Nimura et al., 2015; Wolins et al., 2005). Nitekim PLIN4'ün uzun ve tekrarlayıcı alfa heliks yapısının lipit damlacığı çekirdeğini sıkıca sarmalayarak damlacık boyutunu küçültebildiği ve bu yolla lipazlara karşı koruyucu bir bariyer oluşturabileceği öne sürülmektedir (Griseti et al., 2024). Perilipinler, kas içine lipid infüzyonundan sonra LD'lere yeniden yerleşir ve seviyeleri ve dinamikleri egzersiz/egitime bağlıdır (Shepherd et al., 2017). Fare Parkinson hastalığı modelinden elde edilen kültürlenmiş nöronlarda, PLIN4 ekspresyonundaki azalma, LD bolluğundaki azalmayla ilişkilendirilmiştir (Han et al., 2018).

Çalışmalardan elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, PLIN3 ve PLIN4'ün temel işlevinin, lipit damlacıklarının yapısal bütünlüğünü korumak, lipoliz hızını sınırlamak ve dokuların metabolik taleplerine göre lipit mobilizasyonunu modüle etmek olabileceği çıkarımına varılmıştır (Griseti et al., 2024).

Perilipin 5, hücre içi işlev çeşitliliği ve dağılım dinamikleri göz önüne alındığında, Perilipin ailesinin çok yönlü üyesi olarak kabul edilir; zira hem lipit damlacığı yüzeyinde lipolizin koordinasyonunda hem de mitokondriyle kurduğu metabolik etkileşimlerde kritik roller üstlenmektedir. Perilipin 5, lipit damlacıklarının yüzeyinde lokalize olarak bu yapılarda depolanan nötr lipitlere sitoplazmik lipazların erişimini düzenleyenler (Bickel et al., 2009; Sztalryd & Kimmel, 2014). Memelilerde lipit depolamanın başlıca gerçekleştiği beyaz yağ dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilen PLIN1'den farklı olarak, PLIN5 özellikle yüksek oksidatif kapasiteye sahip dokularda belirgin olarak ifade edilir. Bu dokular arasında kalp kası, karaciğer, kahverengi yağ dokusu ve oksidatif

iskelet kası yer almaktadır (Wolins et al., 2006). PLIN5'in lipit damlacığı yüzeyinde lipaz aktivitesini koordine eden ve lipit damlacıkları ile mitokondriler arasındaki fiziksel ve işlevsel etkileşimleri düzenleyen bir kaplama proteini olarak kritik rolleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Gallardo-Montejano et al., 2016; Granneman et al., 2011; Wolins et al., 2006).

PLIN5'in başlıca lokalizasyonu lipit damlacıkları ve mitokondriler olmakla birlikte, sitoplazmada ve endoplazmik retikulumda da bulunduğu bilinmektedir; ancak bu bölgelerdeki işlevleri henüz net olarak tanımlanmamıştır (Skinner et al., 2009). Doku dağılımıyla uyumlu şekilde, hücre modellerinde PLIN5 ekspresyonunun artırılması, oksidatif katabolizmaya katılan enzimlerin transkripsiyonunu uyarırken aynı zamanda hem triasilgliserol depolanmasını hem de yağ asidi oksidasyonunu desteklemektedir (Wolins et al., 2006). Bu in vitro gözlemlerle paralel olarak, iskelet kasındaki PLIN5 protein düzeylerinin hem kas içi TAG içeriği hem de palmitat oksidasyon hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. TAG depolanmasının ve yağ asidi oksidatif kapasitesinin birlikte artması, PLIN5'in enerji talebinin yükseldiği durumlarda yağ asidi substratlarının hem depolanmasını hem de hızla mobilize edilmesini kolaylaştıran çift yönlü bir düzenleyici olarak görev yaptığını düşündürmektedir (Bosma et al., 2012). Bununla birlikte, PLIN5'in oksidatif metabolizmayı hangi moleküler mekanizmalar üzerinden etkilediği halen tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konu güncel araştırmaların önemli odak noktalarından birini oluşturmaktadır (Gallardo-Montejano et al., 2016).

Oksidatif Stres ve Lipit Damlacığı-Perilipin Etkileşimi

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile bu moleküllerin antioksidan savunma mekanizmaları tarafından uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulmasını tanımlayan temel bir kavramdır. Bu dengesizlik, teorik olarak hücrenin tüm bileşenlerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir; zira ROS'lar mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksisomlar ve plazma membranı dahil olmak üzere hemen hemen tüm hücresel organellerde üretilebilir (Azzi, 2022). Dolayısıyla moleküllerden organellere, hücrelerden dokulara ve tüm organizmaya kadar uzanan geniş bir biyolojik yelpazede yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir (Taskin et al., 2022).

Oksidatif stresin hücresel düzeydeki etkilerinin yalnızca serbest radikal birikimiyle sınırlı olmadığı, aksine hücresel organizasyonun ve metabolik adaptasyon mekanizmalarının aktif katılımıyla şekillendiği giderek daha net anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, hücrenin oksidan yükü başa çıkabilme kapasitesi, yalnızca klasik antioksidan enzim sistemlerine değil, aynı zamanda lipit metabolizmasının mekânsal ve zamansal olarak yeniden düzenlenmesine de bağlıdır. Son yıllarda elde edilen bulgular, lipit damlacıklarının (LD) yalnızca enerji depolama ve lipit kullanımına hizmet eden pasif yapılar olmadığını, aynı

zamanda hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesinde aktif roller üstlenen dinamik organeller olduğunu ortaya koymaktadır (Jarc & Petan, 2019; Welte & Gould, 2017) Bu işlevlerin önemli bir bölümü, LD yüzeyini kaplayan perilipin proteinleri aracılığıyla düzenlenmekte olup, özellikle PLIN2 ve PLIN5 bu süreçlerin merkezinde yer almaktadır. Çok sayıda çalışma, LD biyogenezinin temel amaçlarından birinin hücrel lipotoksik ve oksidatif stresi sınırlamak olduğunu ve bu adaptif yanıtın perilipin aracılı LD stabilizasyonuna güçlü biçimde bağlı olduğunu göstermektedir (Cinato et al., 2024).

Oksidatif stres koşullarında artan ROS üretimi, çoğunlukla LD biyogenezinde artış ile birlikte gözlenmektedir. Bu yanıtın altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, SREBP aracılı lipogenezin aktivasyonu ve fosfolipid metabolizmasındaki değişiklikler olası düzenleyici yollar arasında yer almaktadır (Bailey et al., 2015; Liu et al., 2015). Bu bağlamda PLIN2, birçok hücre tipinde baskın perilipin olarak LD yüzeyini kaplayarak lipidlerin kontrollü biçimde depolanmasını sağlar ve lipazların LD'ye erişimini sınırlayarak lipotoksisiteye karşı koruyucu bir bariyer işlevi görür. Nitekim LD oluşturma kapasitesinin bozulmasının hücrel oksidatif stresi belirgin biçimde artırdığı gösterilmiştir. Cheng ve ark., trigliserit sentezinde kilit rol oynayan DGAT1'in inhibisyonunun LD birikimini azalttığını, bunun sonucunda mitokondriye artan yağ asidi akışının mitokondriyal hasar, oksidatif stres ve apoptoza yol açtığını bildirmiştir (Cheng et al., 2020). Bu bulgular, PLIN2 aracılı LD stabilizasyonunun hücreler için kritik bir stres tamponu olduğunu desteklemektedir.

LD'lerin antioksidan işlevi özellikle yağ asitlerinin peroksidasyonunun sınırlandırılması yoluyla ortaya çıkmaktadır. *Drosophila* nöroblastlarında yapılan çalışmalar, LD'lerin çoklu doymamış yağ asitlerinden kaynaklanan ROS üretimini baskıladığını göstermiştir (Bailey et al., 2015). Dolayısıyla PLIN2, yalnızca lipolizi baskılayan bir yapı proteini değil, aynı zamanda hücrel oksidatif dengeyi koruyan işlevsel bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır.

Mitokondriler ile LD'ler arasındaki fiziksel ve fonksiyonel etkileşim, özellikle PLIN5 üzerinden düzenlenen bir diğer kritik adaptif mekanizmadır. Son yıllarda tanımlanan “peridroplet mitokondri” alt popülasyonu, LD'lerle yakın temas hâlinde bulunan, metabolik olarak özgün mitokondrileri temsil etmektedir (Benador et al., 2019). Bu mitokondriler, farklı bir proteom, krista organizasyonu ve sınırlı hareketlilik sergileyerek LD ile mitokondri arasında doğrudan metabolik eşleşmeye olanak tanır (Benador et al., 2019; Veliova et al., 2020). PLIN5'in hem LD'lere hem de mitokondrilere lokalize olabilme özelliği, bu temas bölgelerinin organizasyonunda merkezi bir rol üstlendiğini düşündürmektedir (Cinato et al., 2024).

Oksidatif stres koşullarında PLIN5 ekspresyonunun arttığı ve LD–mitokondri temaslarının yoğunlaştığı gösterilmiştir. Tan ve ark., ROS artışına yanıt olarak JNK–p38–ATF sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla Plin5 düzeylerinin

yükseldiğini ve bunun mitokondriyal ROS üretimini sınırladığını bildirmiştir (Tan et al., 2019). Bu bağlamda PLIN5'in, yağ asidi oksidasyonu ile trigliserit depolanması arasındaki dengeyi ayarlayarak oksidatif metabolizmanın güvenli biçimde sürdürülmesini sağladığı düşünülmektedir.

LD'lerin hücrel stres yanıtlarındaki rolü otofajik süreçlerle de yakından ilişkilidir. Özellikle mitokondrilerin seçici yıkımını sağlayan mitofajide, DGAT1'e bağımlı LD biyosentezinin gerekli olduğu gösterilmiştir (Long et al., 2022; C. Xu & Fan, 2022). PLIN2 ve PLIN5'in LD stabilitesini düzenleyerek mitokondri kaynaklı ROS yükünü sınırlaması, bu proteinlerin dolaylı olarak mitofaji ve hücrel kalite kontrol mekanizmalarına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Cinato et al., 2024).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, PLIN2 ve PLIN5'in LD'leri yalnızca lipit depolama alanları olmaktan çıkarak, oksidatif stres, mitokondri fonksiyonu ve inflamasyonun entegrasyonunda merkezi düğüm noktalarına dönüştürdüğü anlaşılmaktadır. Bu perilipinlerin moleküler işlevlerinin daha ayrıntılı biçimde çözülmesi, metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç

Perilipin ailesi, başlangıçta yalnızca lipit damlacıklarının yüzey organizasyonunu sağlayan ve lipolizi yöneten yapısal proteinler olarak tanımlansa da, güncel bulgular bu proteinlerin hücrel metabolizmanın çok daha geniş bir yelpazesini şekillendirdiğini göstermektedir. Perilipinlerin lipid yükündeki değişimlere, hücrel stres yanıtlarına ve enerji dengesine verdiği karşılıkların, metabolik bozuklukların gelişiminde kritik rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmuştur. Metabolik hastalıkların, yaşlanmanın ve enerji dengesinin bozulduğu diğer durumların lipit damlacığı biyolojisiyle yakından ilişkili olduğu göz önüne alındığında, perilipinlerin moleküler rollerinin daha derinlemesine incelenmesi hem fizyoloji hem de tedavi geliştirme açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu nedenlerle, araştırmacıların perilipin proteinlerinin fizyolojik rollerine yönelik ilgisini artırmak, literatürdeki mevcut boşluklara dikkat çekmek ve ileri araştırmalar için kapsamlı bir çerçeve sunmak amacıyla bu kitap bölümü hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- Azzi, A. (2022). Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? *Antioxidants*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/antiox11081431>
- Bailey, A. P., Koster, G., Guillermier, C., Hirst, E. M. A., MacRae, J. I., Lechene, C. P., Postle, A. D., & Gould, A. P. (2015). Antioxidant Role for Lipid Droplets in a Stem Cell Niche of *Drosophila*. *Cell*, 163(2), 340–353. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2015.09.020>
- Bell, M., Wang, H., Chen, H., McLenithan, J. C., Gong, D. W., Yang, R. Z., Yu, D., Fried, S. K., Quon, M. J., Londos, C., & Sztalryd, C. (2008). Consequences of lipid droplet coat protein downregulation in liver cells: abnormal lipid droplet metabolism and induction of insulin resistance. *Diabetes*, 57(8), 2037–2045. <https://doi.org/10.2337/DB07-1383>
- Benador, I. Y., Veliova, M., Liesa, M., & Shirihai, O. S. (2019). Mitochondria Bound to Lipid Droplets: Where Mitochondrial Dynamics Regulate Lipid Storage and Utilization. *Cell Metabolism*, 29(4), 827–835. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2019.02.011>
- Bickel, P. E., Tansey, J. T., & Welte, M. A. (2009). PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1791(6), 419–440. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2009.04.002>
- Blanchette-Mackie EJ, Dwyer N K, Barber T, Coxey R A, Takeda T, Rondinone C M, Theodorakis J L, Greenberg A S, & Londos C. (1995). Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocyte. *J Lipid Res*, 6(36), 1211–1226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7665999/>
- Bosma, M., Minnaard, R., Sparks, L. M., Schaart, G., Losen, M., De Baets, M. H., Duimel, H., Kersten, S., Bickel, P. E., Schrauwen, P., & Hesselink, M. K. C. (2012). The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria. *Histochemistry and Cell Biology*, 137(2), 205–216. <https://doi.org/10.1007/S00418-011-0888-X/FIGURES/6>
- Castro-Chavez, F., Yechoor, V. K., Saha, P. K., Martinez-Botas, J., Wooten, E. C., Sharma, S., O'Connell, P., Taegtmeier, H., & Chan, L. (2003). Coordinated upregulation of oxidative pathways and downregulation of lipid biosynthesis underlie obesity resistance in perilipin knockout mice: a microarray gene expression profile. *Diabetes*, 52(11), 2666–2674. <https://doi.org/10.2337/DIABETES.52.11.2666>
- Cheng, X., Geng, F., Pan, M., Wu, X., Zhong, Y., Wang, C., Tian, Z., Cheng, C., Zhang, R., Puduvalli, V., Horbinski, C., Mo, X., Han, X., Chakravarti, A., & Guo, D. (2020). Targeting DGAT1 Ameliorates Glioblastoma by Increasing

- Fat Catabolism and Oxidative Stress. *Cell Metabolism*, 32(2), 229–242.e8. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.06.002>
- Cinato, M., Andersson, L., Miljanovic, A., Laudette, M., Kunduzova, O., Borén, J., & Levin, M. C. (2024). Role of Perilipins in Oxidative Stress—Implications for Cardiovascular Disease. *Antioxidants*, 13(2), 209. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX13020209>
- Coleman, R. A., & Mashek, D. G. (2011). Mammalian Triacylglycerol Metabolism: Synthesis, Lipolysis and Signaling. *Chemical Reviews*, 111(10), 6359. <https://doi.org/10.1021/CR100404W>
- Čopič, A., Antoine-Bally, S., Giménez-Andrés, M., La Torre Garay, C., Antonny, B., Manni, M. M., Pagnotta, S., Guihot, J., & Jackson, C. L. (2018). A giant amphipathic helix from a perilipin that is adapted for coating lipid droplets. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-018-03717-8>
- Gallardo-Montejano, V. I., Saxena, G., Kusminski, C. M., Yang, C., McAfee, J. L., Hahner, L., Hoch, K., Dubinsky, W., Narkar, V. A., & Bickel, P. E. (2016). Nuclear Perilipin 5 integrates lipid droplet lipolysis with PGC-1 α /SIRT1-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 12723-. <https://doi.org/10.1038/ncomms12723>
- Granneman, J. G., Moore, H. P. H., Mottillo, E. P., Zhu, Z., & Zhou, L. (2011). Interactions of Perilipin-5 (Plin5) with adipose triglyceride lipase. *Journal of Biological Chemistry*, 286(7), 5126–5135. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.180711>
- Griseti, E., Bello, A. A., Bieth, E., Sabbagh, B., Iacovoni, J. S., Bigay, J., Laurell, H., & Čopič, A. (2024). Molecular mechanisms of perilipin protein function in lipid droplet metabolism. *FEBS Letters*, 598(10), 1170–1198. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14792>
- Han, X., Zhu, J., Zhang, X., Song, Q., Ding, J., Lu, M., Sun, S., & Hu, G. (2018). Plin4-Dependent Lipid Droplets Hamper Neuronal Mitophagy in the MPTP/p-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12(JUN). <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00397>
- Itabe, H., Yamaguchi, T., Nimura, S., & Sasabe, N. (2017). Perilipins: a diversity of intracellular lipid droplet proteins. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 83-. <https://doi.org/10.1186/S12944-017-0473-Y/FIGURES/3>
- Jackson, C. L. (2019). Lipid droplet biogenesis. *Current Opinion in Cell Biology*, 59, 88–96. <https://doi.org/10.1016/J.CEB.2019.03.018>
- Jacquier, N., Mishra, S., Choudhary, V., & Schneider, R. (2013). Expression of oleosin and perilipins in yeast promotes formation of lipid droplets from the endoplasmic reticulum. *Journal of Cell Science*, 126(Pt 22), 5198–5209. <https://doi.org/10.1242/JCS.131896>

- Jarc, E., & Petan, T. (2019). Lipid Droplets and the Management of Cellular Stress. In *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE* (Vol. 92).
- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2015). Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis. *Nature Cell Biology*, 17(6), 759–770. <https://doi.org/10.1038/NCB3166>
- Libby, A. E., Bales, E., Orlicky, D. J., & McManaman, J. L. (2016). Perilipin-2 deletion impairs hepatic lipid accumulation by interfering with sterol regulatory element-binding protein (srebp) activation and altering the hepatic lipidome. *Journal of Biological Chemistry*, 291(46), 24231–24246. <https://doi.org/10.1074/JBC.M116.759795>
- Listenberger, L. L., Ostermeyer-Fay, A. G., Goldberg, E. B., Brown, W. J., & Brown, D. A. (2007). Adipocyte differentiation-related protein reduces the lipid droplet association of adipose triglyceride lipase and slows triacylglycerol turnover. *Journal of Lipid Research*, 48(12), 2751–2761. <https://doi.org/10.1194/JLR.M700359-JLR200>
- Liu, L., Zhang, K., Sandoval, H., Yamamoto, S., Jaiswal, M., Sanz, E., Li, Z., Hui, J., Graham, B. H., Quintana, A., & Bellen, H. J. (2015). Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*, 160(1–2), 177–190. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.12.019>
- Long, M., Sanchez-Martinez, A., Longo, M., Suomi, F., Stenlund, H., Johansson, A. I., Ehsan, H., Salo, V. T., Montava-Garriga, L., Naddafi, S., Ikonen, E., Ganley, I. G., Whitworth, A. J., & McWilliams, T. G. (2022). DGAT1 activity synchronises with mitophagy to protect cells from metabolic rewiring by iron depletion. *The EMBO Journal*, 41(10). <https://doi.org/10.15252/EMBJ.2021109390>
- MacPherson, R. E. K., & Peters, S. J. (2015). Piecing together the puzzle of perilipin proteins and skeletal muscle lipolysis. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0485>, 40(7), 641–651. <https://doi.org/10.1139/APNM-2014-0485>
- McManaman, J. L., Bales, E. S., Orlicky, D. J., Jackman, M., MacLean, P. S., Cain, S., Crunk, A. E., Mansur, A., Graham, C. E., Bowman, T. A., & Greenberg, A. S. (2013). Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease. *Journal of Lipid Research*, 54(5), 1346–1359. <https://doi.org/10.1194/JLR.M035063>
- Miyoshi, H., Perfield, J. W., Souza, S. C., Shen, W. J., Zhang, H. H., Stancheva, Z. S., Kraemer, F. B., Obin, M. S., & Greenberg, A. S. (2007). Control of adipose triglyceride lipase action by serine 517 of perilipin A globally regulates protein kinase A-stimulated lipolysis in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(2), 996–1002. <https://doi.org/10.1074/JBC.M605770200>

- Najt, C. P., Devarajan, M., & Mashek, D. G. (2022). Perilipins at a glance. *Journal of Cell Science*, 135(5). <https://doi.org/10.1242/JCS.259501/274665>
- Nimura, S., Yamaguchi, T., Ueda, K., Kadokura, K., Aiuchi, T., Kato, R., Obama, T., & Itabe, H. (2015). Olanzapine promotes the accumulation of lipid droplets and the expression of multiple perilipins in human adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 467(4), 906–912. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2015.10.045>
- Rowe, E. R., Mimmack, M. L., Barbosa, A. D., Haider, A., Isaac, I., Ouberaï, M. M., Thiam, A. R., Patel, S., Saudek, V., Siniossoglou, S., & Savage, D. B. (2016). Conserved Amphipathic Helices Mediate Lipid Droplet Targeting of Perilipins 1-3. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(13), 6664–6678. <https://doi.org/10.1074/JBC.M115.691048>
- Sawada, T., Miyoshi, H., Shimada, K., Suzuki, A., Okamatsu-Ogura, Y., Perfield, J. W., Kondo, T., Nagai, S., Shimizu, C., Yoshioka, N., Greenberg, A. S., Kimura, K., & Koike, T. (2010). Perilipin overexpression in white adipose tissue induces a brown fat-like phenotype. *PloS One*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0014006>
- Shepherd, S. O., Strauss, J. A., Wang, Q., Dube, J. J., Goodpaster, B., Mashek, D. G., & Chow, L. S. (2017). Training alters the distribution of perilipin proteins in muscle following acute free fatty acid exposure. *The Journal of Physiology*, 595(16), 5587–5601. <https://doi.org/10.1113/JP274374>
- Skinner, J. R., Shew, T. M., Schwartz, D. M., Tzekov, A., Lepus, C. M., Abumrad, N. A., & Wolins, N. E. (2009). Diacylglycerol enrichment of endoplasmic reticulum or lipid droplets recruits perilipin 3/TIP47 during lipid storage and mobilization. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(45), 30941–30948. <https://doi.org/10.1074/JBC.M109.013995>
- Sohn, J. H., Lee, Y. K., Han, J. S., Jeon, Y. G., Kim, J. I., Choe, S. S., Kim, S. J., Yoo, H. J., & Kim, J. B. (2018). Perilipin 1 (Plin1) deficiency promotes inflammatory responses in lean adipose tissue through lipid dysregulation. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(36), 13974. <https://doi.org/10.1074/JBC.RA118.003541>
- Sztalryd, C., & Kimmel, A. R. (2014). Perilipins: Lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie*, 96(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2013.08.026>
- Tan, Y., Jin, Y., Wang, Q., Huang, J., Wu, X., & Ren, Z. (2019). Perilipin 5 Protects against Cellular Oxidative Stress by Enhancing Mitochondrial Function in HepG2 Cells. *Cells*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/CELLS8101241>
- Taskin, S., Celik, H., Taskin, A., Aksoy, M., An, I., & Yesilova, Y. (2022). Assessment of dynamic thiol-disulfide homeostasis in patients with lipoid

- proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome). *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 68(9), 1259–1263. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220333>
- Veliova, M., Petcherski, A., Liesa, M., & Shirihai, O. S. (2020). The biology of lipid droplet-bound mitochondria. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 108, 55–64. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCDB.2020.04.013>
- Wang, H., Bell, M., Sreenevasan, U., Hu, H., Liu, J., Dalen, K., Londos, C., Yamaguchi, T., Rizzo, M. A., Coleman, R., Gong, D., Brasaemle, D., & Sztalryd, C. (2011). Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5, a lipid droplet-associated protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 15707–15715. <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.207779>
- Wang, H., Hu, L., Dalen, K., Dorward, H., Marcinkiewicz, A., Russell, D., Gong, D., Londos, C., Yamaguchi, T., Holm, C., Rizzo, M. A., Brasaemle, D., & Sztalryd, C. (2009). Activation of hormone-sensitive lipase requires two steps, protein phosphorylation and binding to the PAT-1 domain of lipid droplet coat proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 284(46), 32116–32125. <https://doi.org/10.1074/JBC.M109.006726>
- Welte, M. A., & Gould, A. P. (2017). Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(10 Pt B), 1260–1272. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2017.07.006>
- Wolins, N. E., Quaynor, B. K., Skinner, J. R., Schoenfish, M. J., Tzekov, A., & Bickel, P. E. (2005). S3-12, Adipophilin, and TIP47 package lipid in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(19), 19146–19155. <https://doi.org/10.1074/JBC.M500978200>
- Wolins, N. E., Quaynor, B. K., Skinner, J. R., Tzekov, A., Croce, M. A., Gropler, M. C., Varma, V., Yao-Borengasser, A., Rasouli, N., Kern, P. A., Finck, B. N., & Bickel, P. E. (2006). OXPAT/PAT-1 Is a PPAR-Induced Lipid Droplet Protein That Promotes Fatty Acid Utilization. *Diabetes*, 55(12), 3418–3428. <https://doi.org/10.2337/DB06-0399>
- Xu, C., & Fan, J. (2022). Links between autophagy and lipid droplet dynamics. *Journal of Experimental Botany*, 73(9), 2848–2858. <https://doi.org/10.1093/JXB/ERAC003>
- Xu, S., Zhang, X., & Liu, P. (2018). Lipid droplet proteins and metabolic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1864(5), 1968–1983. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2017.07.019>
- Zhang, Z., Yu, Z., Liang, D., Song, K., Kong, X., He, M., Liao, X., Huang, Z., Kang, A., Bai, R., & Ren, Y. (2024). Roles of lipid droplets and related proteins in metabolic diseases. *Lipids in Health and Disease* 2024 23:1, 23(1), 218-. <https://doi.org/10.1186/S12944-024-02212-Y>

BÖLÜM 37

Çocuklarda Tütün ve Tütün Ürünü Kullanımı: Küresel Bir Halk Sağlığı Sorunu

Hüseyin Alperen Güldiken¹ & Dilek Öztaş² &
Salih Mollahaliloğlu³

¹ Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi / Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,
Orcid: 0009-0001-4715-642X

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.,
ORCID: 0000-0002-86877238

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü,
Orcid: 0000-0001-7384-4106

Giriş

Tütün ürünleri, tütün yaprağının tümüyle ya da kısmen kullanıldığı, doğrudan veya dolaylı olarak insan tüketimine sunulan her türlü ürünü kapsar (Sawyer, Azzopardi, Wickremarathne, & Patton, 2018). Ülkemizde 4207 sayılı *Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun*’da tütün ürünü, “tüttürme, emme, çiğneme ya da buruna çekerek kullanılmak üzere üretilmiş, hammadde olarak tamamen veya kısmen tütün yaprağından imal edilmiş maddeyi ifade eder. Tütün içermeyen ancak tütün mamulünü taklit eder tarzda kullanılan her türlü nargile ve sigara, tütün ürünü kabul edilir.” şeklinde tanımlanmıştır (Türkiye Cumhuriyeti, 2008). Bu tanıma geleneksel sigaraların yanı sıra yeni nesil tütün ürünleri olan ısıtılmış tütün, elektronik sigara gibi ürünler de dahildir.

Tütün kullanımı, dünya genelinde önlenebilir hastalık ve ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Her yıl yedi milyondan fazla kişi tütün kullanımına bağlı olarak yaşamını yitirirken, bu ölümlerin yaklaşık 1,3 milyonu tütün dumanına pasif maruziyet nedeniyle meydana gelmektedir (World Health Organization, 2023). Bu küresel halk sağlığı krizi, yalnızca yetişkinleri değil, aynı zamanda en savunmasız kesim olan çocukları ve ergenleri de tehdit etmektedir. Özellikle ergenlikten genç yetişkinliğe geçiş evreleri, araştırmacılar tarafından tütün kullanımı için kritik bir dönem olarak tanımlanmıştır. Kullanıma başlama çoğunlukla bu ürünlerin yasal kullanım yaşından önce gerçekleşmektedir. (Mason, Ola, Zaharakis, & Zhang, 2015)

Ülkemizde yürürlükte olan 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu’nda çocuk, 18 yaşını doldurmamış kişiyi tanımlamaktadır. (Türkiye Cumhuriyeti, 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu, 2005) Ergen, çocukluk ile ergenlik arasında bulunan bir yaşam evresi olarak ifade edilmektedir (Sawyer, Azzopardi, Wickremarathne, & Patton, 2018). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre ergen, 10-19 yaş grubundaki kişiyi (World Health Organization, 2022) ifade etmektedir. Genç ise DSÖ ve Birleşmiş Milletler tanımına göre 15–24 yaş aralığında bulunan bireyleri ifade eder. Araştırmalar, yetişkin sigara içenlerin yaklaşık %90’ının ilk kez ergenlik döneminde geleneksel sigarayı denediğini göstermektedir (US Department of Health and Human Services, 2016). Geleneksel sigaraların yanı sıra, elektronik sigara (e-sigara), ısıtılmış tütün ürünleri (HTÜ) ve diğer nikotin bazlı yeni nesil ürünlerin pazara girişi, çocuk, ergen ve genç yetişkinler arasında tütün ürünleri kullanımını artırmaktadır. Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, bireyin sağlığını tehdit ettiği gibi halk sağlığını da tehdit eden önlenebilir bir ölüm nedenidir. (World Health Organization, 2025). 3 ila 11 yaş arası çocukların neredeyse %40’ı düzenli olarak pasif tütün dumanına maruz kalmaktadır. (Jenssen vd., 2023)

Çocuk ve ergenlerde tütün ürünü kullanımının artması bağımlılığın diğer alanlarında olduğu gibi çok sektörlü bir iş birliğini gerektirmektedir. Tütün kontrolü stratejilerinin çocuk ve ergen odaklı bakış açısıyla yeniden

değerlendirilmesi, yeni nesil ürünlerin düzenlenmesi ve koruyucu politikaların güçlendirilmesi gerekmektedir.

Amaç

Bu bölümün amacı, çocuklarda tütün ve tütün ürünü kullanımını küresel bir halk sağlığı sorunu olarak ele almak; epidemiyolojik veriler, risk faktörleri, tütün kullanımının sağlık etkileri ve tütün endüstrisinin pazarlama stratejileri doğrultusunda mevcut durumu değerlendirmektir. Aynı zamanda çocukları tütün ürünlerinden korumaya yönelik politikalar analiz edilecektir. Bu şekilde, hem ulusal düzeyde tütün kontrol politikalarına katkı sağlanması hem de çocuk sağlığının korunmasına yönelik çok sektörlü yaklaşımların güçlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çocuklarda Tütün ve Tütün Ürünü Kullanımının Epidemiyolojisi

Dünyada 1,3 milyar tütün kullanıcısının yaklaşık %80'i, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Tütün kaynaklı hastalık ve ölüm yükünün en ağır olduğu ülkeler bu ülkelerdir. (World Health Organization, 2025) Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada tütün ürünü kullanımı azalma eğilimindedir. 2000 yılında 15 yaş ve üzeri nüfusta tütün ve tütün ürünü kullanım oranı %33'lerde iken şu anda kullanım %20 düzeyindedir. (World Health Organization, 2024a) Ülkemizde tütün ve tütün ürünü kullanımı 2019 yılında nüfusun %31.4'ü (Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK], 2019) iken 2023 yılında %34.8'e yükselmiştir. Bu araştırmaya göre erkeklerde tütün ve tütün ürünü kullanımının %46,1, kadınlarda ise %23,6 olduğu tahmin edilmektedir. (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2025)

Tütün salgını, doğum öncesi maruz kalma, bebeklik ve çocukluk döneminde pasif ve üçüncü el maruz kalma ve ergenlik döneminde doğrudan kullanımdan kaynaklanan zararlar da dahil olmak üzere, çocukların ve ergenlerin sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (Jenssen vd., 2023). Çocuk ve ergenlerin tütün kullanımına ilişkin veriler, Küresel Gençlik Tütün Anketi (GYTS), Okul Çağı Çocuklarında Sağlık Davranışları Anketi, Avrupa Okulları Alkol ve Diğer Uyuşturucular Anketi (ESPAD) ve ulusal anketler gibi okul temelli anketlerden elde edilmektedir. Dünya çapında 13-15 yaş grubunda yaklaşık 37 milyon kişi tütün ve tütün ürünü kullanmaktadır. Bu yaş grubunun yaklaşık %9.7'sine karşılık gelen bu sayı, en yaygın kullanım şekli sigara olsa da, elektronik sigara ve ısıtılmış tütün ürünlerinin yaygınlaşmasıyla özellikle yüksek gelirli ülkelerde artış göstermektedir. (World Health Organization, 2024b)

Sadece sigara içimi üzerinden değerlendirecek; dünya çapında 13–15 yaş arası kişilerin ortalama %4,8'i sigara içmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, erkeklerin %6,5'i, kızların ise %3,0'ı aktif sigara kullanıcısıdır. Bu yaş grubunda dünya genelinde 13 milyonu erkek, 6 milyonu kız olmak üzere yaklaşık 19 milyon kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir. Bölgesel düzeyde

incelendiğinde, sigara içme yaygınlığı en yüksek Avrupa Bölgesi'nde (%7,9) ve Amerika Bölgesi'nde (%6,0) görülmektedir. Buna karşılık, Afrika (%3,1) ve Doğu Akdeniz (%2,9) bölgelerinde oranlar daha düşüktür (World Health Organization, 2024c).

22 Afrika ülkesinde Küresel Gençlik Tütün Araştırmalarını inceleyen bir çalışmada ergenler arasında herhangi bir tütün ürününün mevcut kullanımının genel yaygınlığı %19,1 olduğu görülmüştür (James, Bah, Kabba, Kassim, & Dalinjong, 2022). 2019 yılı Küresel Gençlik Tütün Araştırması incelendiğinde; ABD'de lise öğrencilerinin %53,3'ü ve ortaokul öğrencilerinin %24,3'ü daha önce tütün ürünü denediğini ifade etmiştir. Ortaokul ve lise öğrencilerinin toplam %8,8'i herhangi bir yanıcı tütün ürünü son 30 gün içinde kullandığını ifade etmiştir. Bu çalışmada gençler arasında elektronik sigaraların en sık denenen tütün ürünü olduğu görülmüştür (Wang vd., 2019).

143 ülkeden veriler alarak yapılan bir çalışmada, 13-15 yaş grubunda herhangi bir tütün ürünü kullanımının erkeklerde %17,9, kızlarda %11,5 olduğu görülmüştür. 1999-2018 yılları arasında ülkelerin çoğunda sigara içme yaygınlığı azalırken, diğer tütün ürünlerinin kullanımında artış olmuştur. Bu nedenle, tütün kontrol çabalarının sigara dışındaki ürünleri de hedef alarak gençler arasında daha etkili hale getirilmesi gerekmektedir. (Ma vd., 2021)

Gençlerde son yıllarda kullanımı artan elektronik sigara gibi yeni nesil tütün ürünlerinin tütün ve tütün ürünü bağımlılığını yaygınlaştırdığı görülmektedir. Bazı çalışmalar geleneksel sigara kullanımının azaldığını ancak e-sigara kullanımında hızla artan bir eğilim olduğunu belirtmektedir. (Fadus, Smith, & Squeglia, 2019) 9-25 yaş aralığını da dahil eden 53 araştırmanın derlendiği uluslararası bir çalışmada, gençlerin ömür boyu e-sigara kullanımının uluslararası toplam yaygınlığı %15,3, mevcut kullanım %7,7 ve ikili kullanım %4,0 olarak bulunmuştur. Erkeklerin kullanımı kızlara göre daha fazladır (Kim, Lee, & Chun, 2022). Asya'da, e-sigara kullanmış genç Korelilerin oranı 2008'de %0,5 iken 2017'de %42'ye yükselmiştir (Park, Lee, & Min, 2017). Amerikalı gençlerde ise son 30 gün içinde e-sigara kullanımı 2008'de %1,5 iken 2018'de %20,8'e yükselmiştir. (Cullen vd., 2018)

Bu veriler, tütün kontrol politikalarına rağmen, özellikle bazı bölgelerde ergenler arasında sigara kullanımının önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Ülkemizde 13-15 yaş grubunu kapsayan Küresel Gençlik Tütün Araştırmaları sonuçları Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur. 2017 yılında sigara kullanımındaki azalışa rağmen toplam kullanım oranı yıllar içinde artış göstermiştir. Bu durum sigara dışındaki tütün ürünlerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla açıklanabilir. Cinsiyete göre incelendiğinde herhangi bir tütün ürünü kullanımında erkeklerdeki artış daha belirgindir (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü, 2009, 2012, 2019).

Aynı dönemde sigara kullanım oranında düşüş olması yeni nesil tütün ürünleri ve nargile gibi tütün ürünlerinin kullanımının arttığını göstermektedir. Yeni nesil tütün ürünleri ve özellikle elektronik sigaralar gençler arasında nikotin bağımlılığını yaygınlaştırmakta ve tütün ürününe başlamak için iyi bir alternatif olarak görülmektedir. (U.S. Department of Health and Human Services, 2016).

Elektronik sigara ve benzeri yeni nesil tütün ürünlerinin kullanımı, özellikle genç nüfus arasında yaygınlaşmaktadır. Bu ürünlerin, geleneksel sigara kullanımını alternatif olarak görüldüğü, aynı zamanda mevcut sigara içicilerinin bırakma çabalarını sekteye uğrattığı düşünülmektedir. Ayrıca, özellikle çocuk ve gençlerde sigaraya başlama riskini artırdığı görülmüştür (Martins vd., 2022).

Tablo 1: 13–15 Yaş Grubu Herhangi Bir Tütün Ürünü Kullanımı (%) (Türkiye, 2009-2017)

Yıl	Toplam (%)	Erkek (%)	Kadın (%)
2009	11,9	14,4	7,4
2012	16,8	20,3	12,8
2017	17,9	23,2	12,1

Kaynak: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü (2009, 2012, 2019).

Tablo 2: 13–15 Yaş Grubu Sigara Kullanımı (%) (Türkiye, 2009-2017)

Yıl	Toplam (%)	Erkek (%)	Kadın (%)
2009	8,4	10,2	5,3
2012	10,4	12,1	8,3
2017	7,7	9,9	5,3

Kaynak: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü (2009, 2012, 2019).

CDC'nin yaptığı çalışmada 2012-2015 yılları arasında 61 ülkeden toplanan Küresel Gençlik Tütün Araştırması verileri, 13-15 yaş arası öğrenciler arasında tütün içme yaygınlığının ortalanca %10,7 olduğunu göstermiştir (Arrazola, 2017). Bu veriler, ülkemizde 13-15 yaş arasında tütün kullanımının dünyaya göre oldukça fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 3'te ülkemizde 15-24 yaş arası her gün tütün kullananların oranları verilmiştir. Yıllar içerisinde tütün ürünü kullanımı artış göstermektedir. Özellikle 2012 yılındaki en düşük seviyeden sonra belirgin bir artış yaşanmıştır. Erkeklerdeki oran kadınlardan hep daha yüksektir ancak kadınlardaki sürekli ve

büyük artış dikkat çekicidir. Bu durum genç kadınlarda tütün kullanımının popülerleştiğini göstermektedir. Aromalı sigaralar ve elektronik sigaraların etkisi burada önemlidir.

Tablo 3: 15–24 Yaş Grubu Her Gün Tütün Kullanımı (%) (Türkiye, 2010-2022)

Yıl	Toplam (%)	Erkek (%)	Kadın (%)
2010	16,4	27,1	6,1
2012	14,3	24,1	4,6
2014	18,5	31,4	5,7
2016	18,1	28,2	7,8
2019	19,6	31,0	7,9
2022	19,3	29,0	9,0

Kaynak: TÜİK. (2022). *Türkiye Sağlık Araştırması 2022*. Türkiye İstatistik Kurumu.

Tablo 4’te 2013 yılından 2023 yılına kadar 15 yaş ve üstü nüfusta sigara içme oranları verilmektedir. OECD ülkelerinde sigara içme oranları azalırken ülkemizde geçen yıllar içinde sigara kullanımı artış göstermektedir. 2013 yılından sonra sigara içme oranı artan nadir ülkelerden biri olmakla beraber Endonezya ve Bulgaristan’dan sonra sigara içme oranı en fazla olan ülke Türkiye’dir (OECD, 2025).

Tablo 4: 15 Yaş ve Üstü Kişilerde Günlük Sigara İçme Oranları, (%) (2013-2023)

	2013	2023
OECD28	18,0	13,3
Türkiye ⁴	27,3	28,3

Kaynak: OECD. (2025). *OECD Health Statistics 2025*. OECD Publishing.

Tütün Endüstrisinin Çocuk ve Ergenlere Yönelik Pazarlama Stratejileri

Aromalı, kokulu tütün ürünleri sigaraya başlama konusunda oldukça etkilidir. AB’deki sigara içicilerinin %90’ından fazlası, marka seçimlerinde belirleyici en önemli faktörün aroma olduğunu, bunu fiyat ve ambalajın önüne koyduğunu belirtmiştir. 15-24 yaş arası gençler, mentol aroması veya belirli bir tatlı, meyveli aroma nedeniyle sigaraya başladıklarını bildirmişlerdir (Lavery, Vardavas, & Filippidis, 2016).

⁴ 2022 verisi.

42 ülkede yapılan bir çalışmada tütün şirketlerinin satış noktalarında çocukları çekmek için kullandığı stratejiler ele alınmıştır. Bu ülkelerde; sigara ürünlerinin atıştırmalıklar, şekerlemeler ve şekerli içeceklerin yanında sergilenmesi, sigara reklamlarının çocukların göz hizasına yakın yerlere yerleştirilmesi, aromalı sigara reklamları yapılması ve bu sigaraların sergilenmesi ile tekli sigara satışı gibi satış stratejilerinin yaygın olduğu görülmüştür. Birçok ülkede, radyo ve televizyon gibi geleneksel medya ve reklam panoları aracılığıyla tütün reklamını yasaklayan ve kısıtlayan politikalar, tütün endüstrisinin tütün ürünlerini tanıtmak ve pazarlamak için yeni bir kanal olarak tütün ürünü satış noktalarına odaklanmasına neden olmuştur (Brown vd., 2023). Aynı araştırmada ABD’de okullara yakın olan satış noktalarında ve ergenlerin daha çok alışveriş yaptığı mağazalarda, aynı toplumdaki diğer mağazalara göre daha fazla tütün reklamı görülmüştür (Brown vd., 2023).

Yeni nesil tütün ürünleri olarak bilinen elektronik sigara, nikotin poşları, ısıtılmış tütün ürünleri gibi tütün ürünleri birçok ülkede özellikle çocuk ve gençlerin tütün ile tanışma aracı olmuştur. Bu ürünler internet satışı ve reklamı yoluyla da gençlere kolayca ulaşabilmektedir.

Çocuk ve Ergenlerde Tütün Kullanımını Önleme Politikaları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC - TKÇS) ile küresel tütün kontrol politikalarının ülkelerde uygulanmasını amaçlamaktadır. Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi, 2003 yılında kabul edilmiş ve 2005 yılında yürürlüğe girmiştir. Ülkemiz 25 Aralık 2004 tarihli Resmî Gazete ile sözleşmeyi ilk imzalayan ve uygulamaya geçen ülkeler arasındadır. Bugüne kadar, dünya çapında 180 ülke Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi’ni onaylamıştır.

DSÖ, 2008 yılında MPOWER olarak bilinen altı temel politikayı geliştirmiştir. MPOWER paketi kanıta dayalı ve uygulanabilir politikalarla ülkelerin tütünle mücadelesini desteklemektedir. (World Health Organization, 2023). Ülkemiz 2012 yılında MPOWER kriterlerini en iyi uygulayan ülke olmuştur (World Health Organization, 2013).

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Stratejisi: MPOWER Paketi

Kriter	İngilizce Açılımı	Açıklama
M	Monitor	Tütün kullanımı ve önleme politikalarını izle
P	Protect	İnsanları tütün dumanından, pasif etkilenimden koru
O	Offer	Tütün kullanımını bırakmak için yardım teklif et
W	Warn	Tütünün zararları hakkında uyar
E	Enforce	Tütün reklamı, tanıtımı ve sponsorluğuna yönelik yasakları uygula
R	Raise	Tütün ürünlerinin fiyatını ve vergilerini artır

Kaynak: World Health Organization. (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. World Health Organization.

MPOWER kriterlerinin temel amacı herkesin tütün dumanına maruziyetini en aza indirmektir. (WHO, 2008) Çocuk ve ergenlere özel uygulamalar ile başlamayı önlemeye yönelik yol haritasına bakacak olursak;

1. Monitör

Küresel Gençlik Tütün Araştırması (GYTS) gibi yaş grubuna özgü veri sistemlerinin düzenli yürütülmesi ile tütün kullanımı izlenmektedir. Cinsiyet, yaş grubu ve sosyoekonomik temelli tütün kullanımı izlenmeli ve bunlara yönelik politikalar geliştirilmelidir.

2. Protect

Çocuk oyun alanları, parklar gibi temelde çocukların bulunduğu alanlarda dumansız açık alanlar oluşturulması, okullar ve gençlik merkezi gibi yerlerde ve bu yerlere belli uzaklık içerisinde dumansız ortam düzenlemeleri yapılması, ebeveynlerin çocuklarının tütün dumanına maruziyetini engellemek için evde ve çocuklarının bulunduğu ortamlarda sigara kullanmaması pasif etkilenimi

önlemek açısından önemlidir. Bu tür uygulamalar görerek bulaşan bir hastalık olarak ifade edilen tütün kullanımının görünürlüğünü de azaltacaktır.

3. Offer

Çocuk ve ergenlere yönelik özelleştirilmiş danışmanlık hizmetleri, sigara bırakma danışma hatları, okulda ve klinikte kısa müdahaleler, mobil mesaj programları ve dijital danışmanlık programları bu başlık altında yapılan çalışmalardandır. Tütün kullanan çocukların önemli bir kısmının ebeveynlerinde de tütün kullanımı söz konusudur. Bu yüzden aile temelli bırakma programları önemlidir.

4. Warn

Renk ve şekil yönünden tek tip ve standart paketler ile resimli uyarılar çocuk ve ergenlerin başlamasını önlemeye yönelik politikalardandır. Okullarda ve sosyal medya da tütün ve tütün ürünlerinin zararlarının anlatılması bu politika başlığının uygulamalarındandır. Özellikle elektronik sigaraların zararsız olduğu algısını yok etmeye yönelik politikalar yeni tehlike açısından önemlidir. (Fadus vd., 2019)

5. Enforce

Reklam, tanıtım ve sponsorluk yasaklarını uygulama başlığı altında kapalı dolap uygulaması ile tütün ürünlerinin satışının yapıldığı yerlerde ürünlerin dışardan görünmesini engelleyecek uygulamalar, tütün ve tütün ürünlerinin yazılı ve görsel medyada, sosyal medyada reklamının yasaklanması, ticari amaçla olmasa dahi tütün ürünü tüketiminin gösteriminin kısıtlanması, okul çevresinde tütün ürünü satışının yasaklanması, sigara satışına yaş sınırı getirilmesi gibi uygulamalar yer almaktadır. Bu yasakların uygulanması sigaraya başlamayı önlemekte ve tütün ürünlerine yönelimi azaltmaktadır.

6. Raise

Vergileri artırarak fiyat artırma, gençlerin tütün kullanımını azaltmada oldukça etkilidir. Tek dal sigara satışının yasaklanması da ucuz ürünleri piyasadan kaldırarak ulaşımı zorlaştıran bir uygulamadır. Vergilerin artırılması ile elde edilen gelirlerin tütün ürünleri ile mücadelede kullanılması tütün kontrolüne katkı sağlayacaktır. Tütün vergilerinin artışı, özellikle gençler ve düşük gelirli gruplar arasında tütün kullanımını azaltmanın en uygun maliyetli yoludur. Tütün fiyatlarını %10 artıran bir vergi artışı, yüksek gelirli ülkelerde tütün tüketimini yaklaşık %4, düşük ve orta gelirli ülkelere ise yaklaşık %5 azaltmaktadır. (World Health Organization [WHO], 2025) Buna rağmen, yüksek tütün vergisi uygulaması çeşitli sebeplerle yaygın bir uygulama değildir. Dünya nüfusunun %12'sini barındıran sadece 41 ülke, tütün ürünlerine perakende

fiyatının %75'ini geçecek şekilde vergilendirme politikası uygulamaktadır (WHO, 2025).

Gençler, yüksek tütün kullanım oranlarına sahip olmalarına tütün kullanımına en çok başlanan yaş grubunda olmalarına rağmen bu gruba özel olarak yapılan tütün müdahalesi sayısı nispeten azdır (Haines-Saah, Kelly, Oliffe, & Bottorff, 2015). Yapılan bir çalışmada çocuklar ve gençler için yapılan tütün müdahalelerinin en sık eriştikleri sosyal ağ platformuna entegre edilmesini önermekte ve cinsiyete duyarlı bir müdahalenin tütün kullanımını azaltma açısından faydalı olacağını öngörmektedir. Bu müdahale gençlerin sigara bırakma deneyimlerini paylaşabilecekleri destekleyici bir çevrimiçi ağ olarak tarif edilmiştir. (Haines-Saah, Kelly, Oliffe, & Bottorff, 2015)

Çocuk ve ergen sigara içenlere yönelik müdahaleler arasında en sık çalışılanlar okul temelli sigara bırakma programları, kısa mesaj yoluyla sigara bırakma müdahaleleri (Hall, Cole-Lewis, & Bernhardt, 2015), akran danışmanlığı ve dijital veya sanal kendi kendine yardım müdahaleleridir. (Harvey, Chadi, Canadian Paediatric Society, & Adolescent Health Committee, 2016) Geleneksel sağlık hizmetleri, yüksek damgalanma ve erişim engelleri nedeniyle gençlere ulaşmakta zorlanmaktadır. Kısa mesaj müdahaleleri ve dijital telefon uygulamaları ise, gençlerin sürekli taşıdığı cihazlar üzerinden kurulan düşük maliyetli, kişiselleştirilmiş bir bırakma aracı olarak görülmektedir (Mason, Ola, Zaharakis, & Zhang, 2015).

Bir metaanalizde ise ergenlerde sigara bırakma oranı üzerinde anlamlı etki gösteren tek müdahalenin, okullarda sigara içilmesinin önlenmesine yönelik çalışmalar olduğu görülmüştür (Ünal & Metintaş, 2021).

Maldivler'de 2007 ve sonrasında doğan çocukların tütün ve tütün ürünü satın alması ve kullanması yasaklanmıştır. Birleşik Krallık ve Yeni Zelanda'da benzer düzenlemeler tartışılmaktadır. Bu düzenlemelerin dumansız bir gelecek için önemli olduğu açıktır.

Sonuç ve Öneriler

Geleneksel sigara kullanımının yanı sıra, elektronik sigara, ısıtılmış tütün ürünleri ve nargile gibi yeni nesil ürünlerin çocuklar ve ergenler arasındaki yaygın kullanımı tütün kontrolüne verilmesi gereken önemi hatırlatmaktadır. Çocuk ve ergenlerde tütün kullanımı halk sağlığı açısından önlenmesi gereken önemli bir sorundur. Tütün endüstrisinin çocuk ve gençleri hedef alan pazarlama stratejileri, yeni nesil nikotin ürünlerinin yaygınlaşması ve internet ortamında bulunan yoğun reklamlar ile çocuk ve ergenler tütün ürünlerine karşı savunmasız hale getirilmektedir. Bu nedenle çocukların tütünle temasını azaltacak politikalar kritik bir öneme sahiptir. MPOWER kriterlerinin her biri, çocuk ve ergenlere

yönelik özelleştirilmiş politikalarla geliştirildiğinde başlama yaşını erteleyerek, ilgili yaş grubunda tütün kullanımını azaltacaktır. Çocuk yaşlarda tütün dumanına maruziyet ve tütün ürünü denenmesi ilerleyen yıllarda oluşacak bağımlılığın ilk adımlarıdır. Bu ilk temas birçok hastalığın sebebi olarak sağlığı olumsuz etkileyecektir. Bu nedenle politikalar başlamanın önlenmesine yönelmelidir. Başlamayı önleyecek koruyucu hizmetlerin güçlendirilmesi, medya kampanyaları, okulların ve ailelerin farkındalığı ile tütün ürünlerine erişimin kısıtlanması temel halk sağlığı müdahaleleri arasında yer almalıdır.

Ülkemizde 4207 sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun ile MPOWER kriterlerine göre birçok etkili düzenleme yapılmıştır. Bu düzenlemeler ile yapılan kısıtlamalar takip edilmelidir. Çocuk ve ergenleri tütün ürünlerinden korumak için; vergi ve fiyat artışları, dumansız hava sahası denetim modelinin güçlendirilmesi, reklam yasaklarının denetlenmesi, elektronik sigara gibi ürünlerin satış, ithalat yasağına uyumun takibi ve dijital kişiselleştirilmiş müdahalede bulunan uygulamalar, mobil, yerinde ve online poliklinikler başta olmak üzere etkili sigara bırakma hizmetlerinin yaygınlaştırılması önemlidir.

Çocukların tütün ürünü kullanmaya başlamasını önlemek, kullanımı azaltmak için; 18 yaş altına sigara satışını engellenmesine yönelik uygulama ve yaptırımlar güçlendirilmelidir. Oluşturulacak dijital kimlik doğrulama sistemleri günlük tüketilen sigara miktarı takip edilmeli ve kısıtlanmalıdır. Medya kampanyaları gençlerin tütüne yönelik algısını değiştirmeli ve rol model olabilecek kişiler medya kampanyalarında aktif yer almalıdır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde sigara bırakma polikliniği hizmeti yaygınlaşmalı ve özellikle aile hekimleri kısa klinik müdahale uygulamalıdır. Müdahaleler, çocuk ve ergenlere uygun şekilde standardize edilmelidir. Çocuk ve ergenler için cezbedici olabilecek nitelikteki tütün ürünlerini özendirici paylaşımlar ticari bir amaç içermese dahi yaptırıma tabi olmalı, sosyal medyada tütün içeren görsellerin görünürlüğü kısıtlanmalıdır.

Çok sektörlü bir mücadeleye ihtiyaç olan tütün bağımlılığında bahsettiğimiz öneriler tütün endüstrisinin agresif pazarlama taktiklerini engelleyecek ve çocuklara sağlıklı ve dumansız bir gelecek sunmamızı kolaylaştıracaktır.

Kaynakça

1. Arrazola, R. A. (2017). *Current tobacco smoking and desire to quit smoking among students aged 13–15 years—Global Youth Tobacco Survey, 61 countries, 2012–2015*. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 66, 533–537.
2. Brown, J. L., Rosen, D., Carmona, M. G., Parra, N., Hurley, M., & Cohen, J. E. (2023). Spinning a global web: Tactics used by Big Tobacco to attract children at tobacco points-of-sale. *Tobacco Control*, 32(6), 645–651. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-057095>
3. Cullen, K. A., Ambrose, B. K., Gentzke, A. S., Apelberg, B. J., Jamal, A., & King, B. A. (2018). Notes from the field: Use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students—United States, 2011–2018. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 67(45), 1276–1277. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6745a5>
4. Fadus, M. C., Smith, T. T., & Squeglia, L. M. (2019). The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug and Alcohol Dependence*, 201, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011>
5. Hall, A. K., Cole-Lewis, H., & Bernhardt, J. M. (2015). Mobile text messaging for health: A systematic review of reviews. *Annual Review of Public Health*, 36(1), 393–415. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122855>
6. Haines-Saah, R. J., Kelly, M. T., Oliffe, J. L., & Bottorff, J. L. (2015). Picture Me Smokefree: A qualitative study using social media and digital photography to engage young adults in tobacco reduction and cessation. *Journal of Medical Internet Research*, 17(1), e27. <https://doi.org/10.2196/jmir.3089>
7. Harvey, J., Chadi, N., Canadian Paediatric Society, & Adolescent Health Committee. (2016). Strategies to promote smoking cessation among adolescents. *Paediatrics & Child Health*, 21(4), 201–204. <https://doi.org/10.1093/pch/21.4.201>
8. Jenssen, B. P., Walley, S. C., Boykan, R., Caldwell, A. L., Camenga, D., & Section on Nicotine and Tobacco Prevention and Treatment, Committee on Substance Use and Prevention. (2023). Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine. *Pediatrics*, 151(5), e2023061806. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061806>
9. James, P. B., Bah, A. J., Kabba, J. A., Kassim, S. A., & Dalinjong, P. A. (2022). Prevalence and correlates of current tobacco use and non-user susceptibility to using tobacco products among school-going adolescents in

- 22 African countries: A secondary analysis of the 2013–2018 global youth tobacco surveys. *Archives of Public Health*, 80(1), 121.
10. Kim, J., Lee, S., & Chun, J. (2022). An international systematic review of prevalence, risk, and protective factors associated with young people's e-cigarette use. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(18), 11570. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811570>
 11. Laverty, A. A., Vardavas, C. I., & Filippidis, F. T. (2016). Design and marketing features influencing choice of e-cigarettes and tobacco in the EU. *The European Journal of Public Health*, 26(5), 838–841. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw098>
 12. Ma, C., Xi, B., Li, Z., Wu, H., Zhao, M., Liang, Y., & Bovet, P. (2021). Prevalence and trends in tobacco use among adolescents aged 13–15 years in 143 countries, 1999–2018: Findings from the Global Youth Tobacco Surveys. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(4), 245–255.
 13. Martins, B. N. F. L., Normando, A. G. C., Rodrigues-Fernandes, C. I., Wagner, V. P., Kowalski, L. P., Marques, S. S., ... & Santos-Silva, A. R. (2022). Global frequency and epidemiological profile of electronic cigarette users: A systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 134(5), 548–561.
 14. Mason, M., Ola, B., Zaharakis, N., & Zhang, J. (2015). Text messaging interventions for adolescent and young adult substance use: A meta-analysis. *Prevention Science*, 16(2), 181–188. <https://doi.org/10.1007/s11121-014-0491-3>
 15. OECD. (2025). *OECD Health Statistics 2025*. OECD Publishing. <https://www.oecd.org/health/health-data.htm>
 16. Park, S., Lee, H., & Min, S. (2017). Factors associated with electronic cigarette use among current cigarette-smoking adolescents in the Republic of Korea. *Addictive Behaviors*, 69, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.002>
 17. Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
 18. TÜİK. (2019). Türkiye Sağlık Araştırması 2019. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095
 19. Türkiye Cumhuriyeti. (2005). Çocuk Koruma Kanunu (Kanun No: 5395). Resmi Gazete, 15 Temmuz 2005.
 20. Türkiye Cumhuriyeti. (2008). Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun (Kanun No: 4207). Resmi Gazete, 19 Ocak 2008.

21. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü. (2009). Türkiye (13–15 yaş) Küresel Gençlik Tütün Araştırması (GYTS) Bilgi Notu. https://drupal.gtssacademy.org/wp-content/uploads/2024/11/Turkey-GYTS-2009-Factsheet-Ages-13-15_508tagged.pdf
22. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü. (2012). Türkiye 2012 (13–15 yaş) Küresel Gençlik Tütün Araştırması (GYTS) Bilgi Notu. https://drupal.gtssacademy.org/wp-content/uploads/2024/11/Turkey-GYTS-2012-Factsheet-Ages-13-15_508tagged-1.pdf
23. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı & Dünya Sağlık Örgütü. (2019). Türkiye 2017 (13–15 yaş) Küresel Gençlik Tütün Araştırması (GYTS) Bilgi Notu. https://drupal.gtssacademy.org/wp-content/uploads/2024/11/Turkey-GYTS-2017-Factsheet-Ages-13-15-Final-3.26.2019_508tagged.pdf
24. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2025 (STEPS). (2025). Editörler: Mehmet Enes Gökler, Hamit Harun Bağcı, Kanuni Keklik, Toker Erguder, İlayda Üçüncü. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
25. U.S. Department of Health and Human Services. (2016). E-cigarette use among youth and young adults: A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/e-cigarettes/index.htm
26. World Health Organization. (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. World Health Organization.
27. World Health Organization. (2013). WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. World Health Organization.
28. World Health Organization. (2022). Adolescent health and development. Geneva: Author. Retrieved October 28, 2025, from <https://www.who.int/health-topics/adolescent-health>
29. World Health Organization. (2023). WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: Protect people from tobacco smoke. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240071149>
30. World Health Organization. (2024a). Tobacco use declines despite tobacco industry efforts to jeopardize progress [Press release]. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/16-01-2024-tobacco-use-declines-despite-tobacco-industry-efforts-to-jeopardize-progress>
31. World Health Organization. (2024b). Youth tobacco prevalence factsheet 2024. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/docs/librariesprovider2/default-document-library/03-prevalence-youth-tobacco-factsheet-2024.pdf>

32. World Health Organization. (2024c). WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030. World Health Organization.
33. World Health Organization. (2025). Tobacco: Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/>
34. World Health Organization Regional Office for Europe. (n.d.). WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO-FCTC). Erişim tarihi: 16 Kasım 2025, [https://www.who.int/europe/teams/tobacco/who-framework-convention-on-tobacco-control-\(who-fctc\)](https://www.who.int/europe/teams/tobacco/who-framework-convention-on-tobacco-control-(who-fctc))

BÖLÜM 38

Embriyoloji Laboratuvarlarında Eksozomların Değerlendirilmesi

Özcan Budak¹

¹ Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji A.D.
ORCID: 0000-0002-2617-3175

GİRİŞ

Son kırk yılda, yardımcı üreme teknolojisi (ART) alanında hızlı bir büyüme ve gelişme yaşanmış ve bu da infertilite ile ilgili tedavi stratejilerini temelden iyileştirmiştir. ART, 1978 yılında dünyanın ilk tüp bebek (IVF) ile dünyaya gelen bebeğin doğumundan bu yana, üreme konusunda birçok engele rağmen dünya çapında milyonlarca infertil çiftin hamilelik elde etmesini sağlamıştır(Graham et al., 2023). Günümüzde ART, sadece IVF' i değil, aynı zamanda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu (ICSI), gamet ve embriyo kriyoprezervasyonunu ve implantasyon öncesi genetik testleri (PGT) de kapsamaktadır(Boczar et al., 2024)

Başlangıçta, ART sadece kadın faktörü infertilitesinin tedavisi için geliştirilmiştir; ancak, ART uygulaması olgunlaştıkça, ART kullanım endikasyonları erkek faktörü infertilitesi, ovulasyon bozuklukları, endometriozis ve açıklanamayan infertilitenin tedavisine kadar genişlemiştir(Tenchov & Zhou, 2025) . Gamete manipülasyonu, embriyo kültür sistemleri ve gamet/embriyo kriyoprezervasyonundaki gelişmeler, döllenme, implantasyon ve canlı doğum oranlarını önemli ölçüde etkilemiştir (Tenchov & Zhou, 2025). Örneğin, ICSI şu anda erkek kısırlığı için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir ve yeni doğrulama teknikleri, oositlerin ve embriyoların çözülme sonrası hayatta kalma oranlarını olağanüstü derecede yüksek hale getirmektedir (Tournaye, 2012).

Bununla birlikte, ART'nin implantasyon oranlarının düşük olması, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu riskleri ve embriyo seçimi ve manipülasyonundan kaynaklanan etik sorunlar gibi kısıtlamaları hala bulunmaktadır (Oliveira, Ataman, Rodrigues, Birchall, & Reis, 2021). Yeni kanıtlar, epigenetik değişiklikler, metabolik sendromlar ve vasküler hastalıklar dahil olmak üzere ART ile dünyaya gelen çocukların uzun vadeli sağlık sonuçları hakkındaki endişeleri vurgulamaktadır. Bu da, ART'nin güvenliğinin daha iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir(Ahmadi et al., 2023). Ayrıca, gamet etkileşimlerinin biyolojik doğası, embriyo gelişimi ve endometriyal alıcılık, ART'nin başarısını artırmak için ek yenilikler gerektirecektir(Lustgarten Guahmich, Borini, & Zaninovic, 2023).

Eksozomlar, çoğu ökaryotik ve bazı prokaryotik hücrelerin endozomal kompartmanından ortaya çıkan nano boyutlu (30-150 nm) hücre dışı araçlardır (EV'ler). Eksozomlar, üreme hücresi davranışını değiştirmelerini sağlayan biyolojik olarak aktif yükler (yani RNA'lar, proteinler ve lipitler) taşır. Bu taşıma kapasitesi, gamet olgunlaşması, embriyo implantasyonu ve bağışıklık modülasyonundaki düzenleyici rollerinin temelini oluşturur (Chen et al., 2023). Eksozomlar, kök hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler (DC'ler) gibi bağışıklık hücreleri, epitel ve endotel hücreleri, tümör hücreleri ile plasenta ve embriyo gibi dokular dahil olmak üzere farklı kaynaklardan kaynaklanır. Eksozomlar, amniyotik sıvı, foliküler sıvı, servikal-vajinal sıvı, meni, plazma,

tükürük, idrar, anne sütü ve gözyaşı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur(Dimik, Abeyasinghe, Logan, & Mitchell, 2023; Kowalczyk, Wrzecińska, Czerniawska-Piątkowska, & Kupczyński, 2022) . Bu EV'ler çok aşamalı bir süreçle oluşur. Ekzozomlar, multivesiküler cismin (MVB) sınırlayıcı zarının içe doğru tomurcuklanmasıyla intralüminal vezikül (ILV) oluşturarak oluşur. ILV, MVB tarafından salınır ve plazma zarı ile birleşerek ekzozomları oluşturur (Kalluri & LeBleu, 2020).

Ekzozomlar ayrıca, taşıma için gerekli olan endozomal sıralama kompleksi (ESCRT) bağımlı veya ESCRT bağımsız bir yol aracılığıyla da üretilir. ESCRT kompleksleri (0-III), kargoyu sıralamak ve MVB zarını deforme etmek için ALIX ve TSG101 gibi yardımcı proteinler kullanır. ESCRT bağımsız yollar, tetraspaninleri (CD9, CD63, CD81 gibi), seramidleri ve ısı şok proteinlerini (HSP'ler) kullanır (Xie, Zhang, & Jiang, 2022). Yıllar içinde ART prosedürleri geliştirilmiş olmasına rağmen, ART'nin başarı oranları (implantasyon ve ardından canlı doğum) her açıdan düşük kalmaktadır. ART'deki sorunların düzeltilmesindeki engelleyici faktörlerden biri, döllenme, erken embriyonik gelişim ve canlı bir embriyonun anne üreme sistemine implantasyonu sırasında gametler, embriyolar ve anne üreme sistemi arasında gerçekleşen düzenleyici moleküler iletişimin bilinmeyen ve aşırı karmaşık doğasıdır (Aleksjeva et al., 2022). Yeni kanıtlar, ekzozomların hücreler arası iletişimde önemli mesajlar iletebileceğini, hücre fonksiyonlarını düzenleyen ve üreme olaylarını koordine eden düzenleyici RNA'ları, proteinleri ve lipidleri aktarabileceğini göstermektedir. Örneğin, çalışmalar koyun foliküler sıvısı (FF) ekzozomlarının etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Ekzozomların incelenmesi, ART alanında yeni ortaya çıkan bir alandır ve sadece üreme başarısızlığının altında yatan yeni mekanizmaları keşfetmekle kalmayıp, aynı zamanda ART sonuçlarını iyileştirmek için yeni, invaziv olmayan tanısal ve biyomühendislik tedavi seçenekleri bulma fırsatı da sunmaktadır (Lee et al., 2024). Yıllar içinde ART prosedürleri geliştirilmiş olmasına rağmen, ART'nin başarı oranları (implantasyon ve ardından canlı doğum) her açıdan düşük kalmaktadır. ART'deki sorunların düzeltilmesindeki engelleyici faktörlerden biri, döllenme, erken embriyonik gelişim ve canlı bir embriyonun anne üreme sistemine implantasyonu sırasında gametler, embriyolar ve anne üreme sistemi arasında gerçekleşen düzenleyici moleküler iletişimin bilinmeyen ve aşırı karmaşık doğasıdır (Aleksjeva et al., 2022). Yeni kanıtlar, ekzozomların hücreler arası iletişimde önemli mesajlar iletebileceğini, hücre fonksiyonlarını düzenleyen ve üreme olaylarını koordine eden düzenleyici RNA'ları, proteinleri ve lipidleri aktarabileceğini göstermektedir. Örneğin, çalışmalar koyun foliküler sıvısı (FF) ekzozomlarının etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ekzozom aracılı sinyalleme anlaşılmaması ve manipülasyonu, embriyo-endometriyum etkileşimlerinin optimizasyonunu kolaylaştırarak kişiselleştirilmiş üreme

tıbbında devrim yaratabilir ve böylece başarılı bir gebelik veya canlı doğum olasılığını artırabilir (Chen et al., 2023).

Kümülüs Hücreleri Ve Foliküler Sıvı

Kümülüs hücreleri, oosit gelişimi ve yeterliliğinde rol oynar(Huang & Wells, 2010). Kümülüs hücrelerinin oosit kalitesinin invaziv olmayan tanısında yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Hamel et al., 2008). İnsan kümülüs hücreleri üzerinde yapılan yeni nesil sekanslama, miRNA'ların toplam küçük RNA'ların %71'ini oluşturan başlıca küçük RNA türü olduğunu ortaya koymuştur (B. Xu, Zhang, Tong, & Liu, 2015). Düzenleyici mikroRNA'lar henüz yeni yeni keşfedilmeye başlanmıştır(Hamel et al., 2008). IVF tedavisi sırasında, kümülüs hücreleri her bir oosite sıkıca bağlıyken alınır ve bu nedenle, bunların toplanması bireysel oositlerden kaynaklanabilir ve böylece bireysel oositlerin gelişim potansiyeline dair bir gösterge sağlayabilir. Bu alandaki çalışmaların genel amacı, implantasyon ve IVF tedavisinin başarı oranını artırmaktır.

Yumurta toplama işlemi sırasında foliküler sıvı da toplanır; ancak kümülüs hücrelerinin aksine, IVF stimülasyonu sırasında normalde toplanan foliküler sıvı, tek bir oositte değil, birkaç oositte elde edilen bir havuzdur. Bu sınırlamaya rağmen, bireysel hastalardan toplanan foliküler sıvıyı kullanan bir çalışma, farklı gebelik sonuçlarına sahip gruplar arasında miR ekspresyonunda farklılıklar tespit etmiştir(Scalici et al., 2016). Bu çalışma beş miRNA'yi taramış ve foliküler sıvıda hsa-miR-29a ekspresyonunun %53,5 özgüllükle gebelik sonucunu tahmin edebildiğini ve embriyo morfoloji skorları kullanılarak yapılan tahmine kıyasla daha yüksek bir ayırt etme gücüne sahip olduğunu belirlemiştir(Scalici et al., 2016). Diğer iki araştırma ise tek bir folikülden foliküler sıvı toplamış ve iyi ve kötü kaliteli blastosistler arasındaki farkı tahmin edebilen miRNA'leri taramak için mikroarraylar kullanmıştır. Her ne kadar hsa-miR-663b, iyi kalitede blastosistlerle ters orantılı olan yaygın bir miRNA olarak tanımlanmış olsa da(Fu et al., 2018), çalışmada kullanılan blastosist kalitesi ayırım yöntemi rutin morfolojik değerlendirmeye dayanmaktadır.

Kaliteli blastosistler de benzer şekilde rutin morfolojik değerlendirme ile belirlenebilir ve embriyo implantasyon sonucunu tahmin etme potansiyeli sınırlı olabilir. Klinik IVF ortamında, genellikle aynı anda birden fazla oosit alınır ve bunların kalitesi ve canlı blastosistlere dönüşme potansiyeli farklılık gösterebilir. Bu durum, foliküler sıvının bireysel oositler tarafından salınan miR'leri değerlendirmek için kullanılamaması nedeniyle, foliküler sıvının kapsamlı uygulamasını sınırlayabilir.

Sperm Plazması Ve Sperm

Sperm fonksiyon bozukluğunun kısırlığa önemli bir katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik koşullar altında, sperm epididimis ve dişi üreme sisteminden geçişi sırasında fonksiyonel yeterlilik kazanır. Bu

yolculuk boyunca hem biyofiziksel hem de biyokimyasal değişiklikler meydana gelir ve sonunda spermin akrozom reaksiyonuna girme, oositi tanıma ve embriyo gelişimine katkıda bulunma yeteneğiyle sonuçlanır (Zhou, De Iuliis, Dun, & Nixon, 2018). Fareler üzerinde yapılan bir dizi yeni çalışma, epididimal lümen ortamından miR'lerin alınmasının sperme erken embriyonik gelişime ve dolayısıyla oosite teslim edildikten sonra implantasyona katkıda bulunma yeteneği kazandırdığına dair kanıtlar sunmuştur (Conine, Sun, Song, Rivera-Pérez, & Rando, 2019).

Daha ileri araştırmalar, farelerde epididimiste geçişleri sırasında spermlere miR'lerin seçici olarak iletilmesi için epididimozom bağımlı bir mekanizma tanımlamıştır (Zhou et al., 2018). İnsanlarda, farklı embriyo kaliteleri ve gebelik sonuçlarına göre hem seminal plazmada hem de sperimde miR ekspresyon profillerinde farklılıklar kaydedilmiştir (Zhou et al., 2018). Farklı embriyo kalitelerine göre gruplandırılmış sperm örnekleri üzerinde yapılan miRNA sekanslama analizi, daha iyi embriyo gelişim sonucu olan sperm grubunda hsa-miR-191'in daha yüksek ekspresyon seviyelerini belirlemiştir (H. Xu et al., 2020). hsa-miR-19b-3p'nin sperimde daha düşük bir ekspresyona sahip olduğu ve bunun başarılı bir gebelik sonucuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abu-Halima et al., 2020). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, spermatogenezle ilgili 11 mikroRNA seçilmiş ve hsa-let-7a, hsa-miR-7-1-3p, hsa-miR-141, hsa-miR-200a ve hsa-miR-429'un anlamlı derecede yüksek, hsa-miR-15b, hsa-miR-34b ve hsa-miR-122'nin ise normal doğurganlığa sahip erkeklere kıyasla sperm üretiminde bozukluk yaşayan kısırlık sorunu olan erkek hastalarda hem seminal plazmada hem de sperimde anlamlı derecede düşük olduğu ortaya konmuştur (Mokánszki et al., 2020). Sperm kalitesiyle olan ilişkisi araştırma gerektirmektedir. Bununla birlikte, seminal eksozomların spermlere yük aktarımında rol oynadığı, bu sayede spermlerin hareketliliğini, kapasitasyon yeteneğini ve akrozomal ekzositozu tamamlayarak sperm kalitesini etkilediği öne sürülmüştür (Tompkins et al., 2015).

Ayrıca, seminal plazmadan izole edilen eksozomlar, dişi üreme sistemindeki bağışıklık tepkisini ve gen ekspresyonu değişikliklerini modüle edebilir, bu da sonuçta insanlarda implantasyon ve gebeliği kolaylaştırır. Seminal plazma ve sperm miR profillerinin daha iyi karakterize edilmesi, yalnızca erkek gamet disfonksiyonunun nedenini ortaya çıkarmak açısından değil, aynı zamanda tüp bebek tedavilerinin sonucunu güvenilir bir şekilde tahmin etmek için acilen ihtiyaç duyulan sperm kalitesi biyobelirteçlerinin sağlanması açısından da faydalı olabilir.

Endometriyal Sıvı

Rahim sıvısı, insan rahim iç zarı (endometrium) tarafından embriyo ile dolaylı bir iletişim yolu olarak salgılanır ve implantasyona hazırlık amacıyla kullanılır. Diğer vücut sıvılarına kıyasla, rahim sıvısı daha "yerel" bir salgıdır ve bu nedenle implantasyon için biyobelirteçleri değerlendirirken doğrudan bilgi sağlayabilir.

Ayrıntılı kompozisyon analizi, rahim sıvısının adet döngüsü boyunca değişen profillere sahip mikroRNA'lar ve proteinler içerdiğini ortaya koymuştur (Tompkins et al., 2015). Fonksiyonel analiz, endometriyum hücrelerinin hsa-miR-30d gibi mikroRNA'lar salgıladığını ve bunların trofektoderm yoluyla embriyo tarafından alındığını ve in vitro yapışmayı düzenlediğini kanıtlamıştır (Vilella et al., 2015).

Daha ileri araştırmalar, rahim sıvısında salgılanan mikroRNA'ların implantasyonla ilgili çok sayıda geni hedef aldığını göstermektedir (Ng et al., 2013). Dikkat çekici olan, rahim sıvısındaki mikroRNA'ların farklı endometriyum hücrelerinden ve kandan kaynaklanabilmesidir. Bu, endometriyum kesitlerinde in situ hibridizasyon yoluyla belirlenebilir.

İmmün boyama yoluyla protein için yapılanlara benzer şekilde (Hannan, Nie, Rainczuk, Rombauts, & Salamonsen, 2012). Rahim sıvısı, implantasyonu tehlikeye atmadan aspirasyon veya lavaj yoluyla toplanabilir (Hannan vd., 2012). Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla, rahim sıvısı üzerine yapılan mevcut çalışmaların çoğu, doğurgan ve kısır hastalar arasındaki proteinleri karşılaştırmaya odaklanmıştır (Salamonsen et al., 2013). Rahim sıvısındaki miRNA'ların implantasyon için tanısal bir yaklaşım olarak kullanılma potansiyelini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

SONUÇ

Eksozom bazlı uygulamaların yardımcı üreme teknolojisi (ART) platformlarına entegre edilmesi, embriyo kalitesini ve implantasyon potansiyelini artırarak, inflamatuvar yanıtları düzenleyerek ve gamet ve endometriyum sağlığını değerlendirmek için invaziv olmayan biyobelirteçler sağlayarak klinik sonuçların iyileşmesine yol açabilir. Gelişmekte olan eksozom bazlı tedavilerin ticari yönleri olsa da, benzersiz özellikler de sergiliyorlar. Eksozomlar, PCOS, endometriozis ve POI gibi karmaşık üreme bozukluklarını tedavi etmek için ilaç dağıtım araçları ve rejeneratif biyoloji araçları olarak özelliklere sahiptir. Benzersiz nitelikleri arasında düşük immünojenite ve biyolojik özgüllük bulunur; bu nedenle, eksozomlar kişiselleştirilmiş doğurganlık tedavisi için benzersiz bir platform sunabilir.

Gelecekte, araştırmalar, standartlaştırılmış ekzom izolasyonu, kalite güvencesi ve düzenleyici sınıflandırma protokolleri gibi translasyonel konuların yanı sıra ekzom mühendisliği, biyoinformatik tabanlı ekzom profillemesi ve ekzom dağıtımı ile ilgili zorlukları da ele almalıdır. Gelişmeler, tasarlanmış, karakterize edilmiş ve hedeflenmiş ekzom üretimi kullanılarak üreme tıbbında tanı ve tedavi paradigmarında değişiklikleri tetikleyebilir. İşbirlikçi disiplinlerarası yaklaşımların ve etğinin etkisi son derece önemlidir, ancak eksozom tabanlı yaklaşımların ART'yi kişiselleştirilmiş, hassas ve invaziv olmayan tedavilere dönüştürme potansiyeli açıktır.

KAYNAKLAR

- Abu-Halima, M., Khaizaran, Z. A., Ayeshe, B. M., Fischer, U., Khaizaran, S. A., Al-Battah, F., . . . Meese, E. (2020). MicroRNAs in combined spent culture media and sperm are associated with embryo quality and pregnancy outcome. *Fertil Steril*, 113(5), 970-980.e972. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.028
- Ahmadi, H., Aghebati-Maleki, L., Rashidiani, S., Csabai, T., Nnaemeka, O. B., & Szekeres-Bartho, J. (2023). Long-Term Effects of ART on the Health of the Offspring. *Int J Mol Sci*, 24(17). doi:10.3390/ijms241713564
- Aleksejeva, E., Zarovni, N., Dissanayake, K., Godakumara, K., Vigano, P., Fazeli, A., . . . Salumets, A. (2022). Extracellular vesicle research in reproductive science: Paving the way for clinical achievements†. *Biol Reprod*, 106(3), 408-424. doi:10.1093/biolre/ioab245
- Boczar, A., Dryja, P., Jarmolowicz, J., Stawicka, I., Orzolek, I., & Solisch, S. (2024). A Comparison of the Effectiveness of Different Assisted Reproductive Techniques (ART) in Couples with Unexplained Infertility. *Journal of Education, Health and Sport*, 71, 56073. doi:10.12775/JEHS.2024.71.56073
- Chen, C., Zhang, Z., Gu, X., Sheng, X., Xiao, L., & Wang, X. (2023). Exosomes: New regulators of reproductive development. *Mater Today Bio*, 19, 100608. doi:10.1016/j.mtbio.2023.100608
- Conine, C. C., Sun, F., Song, L., Rivera-Pérez, J. A., & Rando, O. J. (2019). MicroRNAs Absent in Caput Sperm Are Required for Normal Embryonic Development. *Dev Cell*, 50(1), 7-8. doi:10.1016/j.devcel.2019.06.007
- Dimik, M., Abeysinghe, P., Logan, J., & Mitchell, M. (2023). The exosome: a review of current therapeutic roles and capabilities in human reproduction. *Drug Deliv Transl Res*, 13(2), 473-502. doi:10.1007/s13346-022-01225-3
- Fu, J., Qu, R. G., Zhang, Y. J., Gu, R. H., Li, X., Sun, Y. J., . . . Sun, X. X. (2018). Screening of miRNAs in human follicular fluid reveals an inverse relationship between microRNA-663b expression and blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*, 37(1), 25-32. doi:10.1016/j.rbmo.2018.03.021
- Graham, M. E., Jelin, A., Hoon, A. H., Jr., Wilms Floet, A. M., Levey, E., & Graham, E. M. (2023). Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol*, 65(1), 38-49. doi:10.1111/dmcn.15332
- Hamel, M., Dufort, I., Robert, C., Gravel, C., Leveille, M. C., Leader, A., & Sirard, M. A. (2008). Identification of differentially expressed markers in human follicular cells associated with competent oocytes. *Hum Reprod*, 23(5), 1118-1127. doi:10.1093/humrep/den048
- Hannan, N. J., Nie, G., Rainczuk, A., Rombauts, L. J., & Salamonsen, L. A. (2012). Uterine lavage or aspirate: which view of the intrauterine environment? *Reprod Sci*, 19(10), 1125-1132. doi:10.1177/1933719112443879

- Huang, Z., & Wells, D. (2010). The human oocyte and cumulus cells relationship: new insights from the cumulus cell transcriptome. *Mol Hum Reprod*, 16(10), 715-725. doi:10.1093/molehr/gaq031
- Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478). doi:10.1126/science.aau6977
- Kowalczyk, A., Wrzecińska, M., Czerniawska-Piątkowska, E., & Kupczyński, R. (2022). Exosomes - Spectacular role in reproduction. *Biomed Pharmacother*, 148, 112752. doi:10.1016/j.biopha.2022.112752
- Lee, K. W. A., Chan, L. K. W., Hung, L. C., Phoebe, L. K. W., Park, Y., & Yi, K. H. (2024). Clinical Applications of Exosomes: A Critical Review. *Int J Mol Sci*, 25(14). doi:10.3390/ijms25147794
- Lustgarten Guahmich, N., Borini, E., & Zaninovic, N. (2023). Improving outcomes of assisted reproductive technologies using artificial intelligence for sperm selection. *Fertil Steril*, 120(4), 729-734. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.06.009
- Mokánszki, A., Molnár, Z., Varga Tóthné, E., Bodnár, B., Jakab, A., Bálint, B. L., & Balogh, I. (2020). Altered microRNAs expression levels of sperm and seminal plasma in patients with infertile ejaculates compared with normozoospermic males. *Hum Fertil (Camb)*, 23(4), 246-255. doi:10.1080/14647273.2018.1562241
- Ng, Y. H., Rome, S., Jalabert, A., Forterre, A., Singh, H., Hincks, C. L., & Salamonsen, L. A. (2013). Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. *PLoS One*, 8(3), e58502. doi:10.1371/journal.pone.0058502
- Oliveira, B. L., Ataman, L. M., Rodrigues, J. K., Birchall, T. S., & Reis, F. M. (2021). Restricted access to assisted reproductive technology and fertility preservation: legal and ethical issues. *Reprod Biomed Online*, 43(3), 571-576. doi:10.1016/j.rbmo.2021.06.018
- Salamonsen, L. A., Edgell, T., Rombauts, L. J., Stephens, A. N., Robertson, D. M., Rainczuk, A., . . . Hannan, N. J. (2013). Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery. *Fertil Steril*, 99(4), 1086-1092. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.013
- Scalici, E., Traver, S., Mullet, T., Molinari, N., Ferrières, A., Brunet, C., . . . Hamamah, S. (2016). Circulating microRNAs in follicular fluid, powerful tools to explore in vitro fertilization process. *Sci Rep*, 6, 24976. doi:10.1038/srep24976
- Tenchov, R., & Zhou, Q. A. (2025). Assisted Reproductive Technology: A Ray of Hope for Infertility. *ACS Omega*, 10(22), 22347-22365. doi:10.1021/acsomega.5c01643

- Tompkins, A. J., Chatterjee, D., Maddox, M., Wang, J., Arciero, E., Camussi, G., . . . Renzulli, J. F. (2015). The emergence of extracellular vesicles in urology: fertility, cancer, biomarkers and targeted pharmacotherapy. *J Extracell Vesicles*, 4, 23815. doi:10.3402/jev.v4.23815
- Tournaye, H. (2012). Male factor infertility and ART. *Asian J Androl*, 14(1), 103-108. doi:10.1038/aja.2011.65
- Vilella, F., Moreno-Moya, J. M., Balaguer, N., Grasso, A., Herrero, M., Martínez, S., . . . Simón, C. (2015). Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. *Development*, 142(18), 3210-3221. doi:10.1242/dev.124289
- Xie, S., Zhang, Q., & Jiang, L. (2022). Current Knowledge on Exosome Biogenesis, Cargo-Sorting Mechanism and Therapeutic Implications. *Membranes (Basel)*, 12(5). doi:10.3390/membranes12050498
- Xu, B., Zhang, Y. W., Tong, X. H., & Liu, Y. S. (2015). Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: Identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS. *Mol Cell Endocrinol*, 404, 26-36. doi:10.1016/j.mce.2015.01.030
- Xu, H., Wang, X., Wang, Z., Li, J., Xu, Z., Miao, M., . . . Sun, X. (2020). MicroRNA expression profile analysis in sperm reveals hsa-mir-191 as an auspicious omen of in vitro fertilization. *BMC Genomics*, 21(1), 165. doi:10.1186/s12864-020-6570-8
- Zhou, W., De Iuliis, G. N., Dun, M. D., & Nixon, B. (2018). Characteristics of the Epididymal Luminal Environment Responsible for Sperm Maturation and Storage. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 59. doi:10.3389/fendo.2018.00059

BÖLÜM 39

İmmün Kontrol Noktası İnhibtörlerine Bağlı Tiroid Disfonksiyonları

Merve Aslan¹

¹ Uzm. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
ORCID:0009-0001-1868-3079

Giriş

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI'ler) onkoloji alanındaki gelişmeler ile, birçok malignite tedavisinde kullanılan ve tedavi etkinliğini artıran ilaç grubudur. ICI'ler, programlanmış hücre ölümü geni-1 (PD-1) ve ligandı (PD-L1) ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) gibi negatif ko-uyarıcı molekülleri bloke ederek, bağışıklık sisteminin tümör üzerindeki tanıma ve öldürme etkisini aktive eder. Bağışıklık sisteminin yeniden aktivasyonu, normal organların, dokuların ve hücrelerin ölümüne de yol açabilir. ICI'ler genellikle iyi tolere edilen ajanlar olarak bilinmekle birlikte, immün sistemle ilgili yan etkilere (IRAE'ler) neden olabilirler.

Endokrin sistem, bu yan etkilerden en sık etkilenen sistemlerden biri olup, tiroid bezi en sık karşılaşılan organdır. İmmünoterapiye bağlı tiroid bozuklukları, çoğu zaman belirti vermeyen subklinik değişikliklerden, geçici hipertiroididen kalıcı hipotiroidide kadar geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu durum hastaların, yorgunluk, kilo değişiklikleri veya çarpıntı gibi nonspesifik semptomlarla başvurmasına yol açabilir. Bu semptomlar çoğu zaman kanserin kendisi veya diğer tedavilere bağlı etkilerle karışabilmektedir.

Erken tanı, takip ve doğru yönetim hastaların yaşam kalitesini korumak ve onkolojik tedavinin kesintiye uğramasını önlemek için de kritik öneme sahiptir. Bu bölümde, immünoterapinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerini, bu değişikliklerin mekanizmalarını, klinik bulgularını ve yönetim stratejilerini güncel literatür ışığında ele alacağız.

Epidemiyoloji

Malignite tedavisinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörleri hastaların tiroid disfonksiyonu geliştirme riskine neden olmaktadır. Tiroid IRAE'leri esas olarak hipotiroidizm, hipertiroidizm ve geçici tiroidit olarak ortaya çıkmaktadır(1).

ICI'lerle ilişkili tiroid disfonksiyonu insidansları, malignite tipine ve kullanılan ICI'lere göre farklılık gösterebilmektedir. Birden fazla immünoterapinin kombinasyonu, tiroid disfonksiyonu riskini artırabilir.

Stelmachowska-Banas ve arkadaşları, kombinasyon tedavisinin tiroid disfonksiyonu sıklığını %8,0 ila %16,4 arasında artırdığını saptamışlardır; bu oran, anti-PD-1 ilaçlarıyla (%2,8–8,5%), anti-PD-L1 ilaçlarıyla (%0,6–6,0%) veya anti-CTLA-4 ilaçlarıyla (%0,2–5,2%) uygulanan monoterapiye kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur(2).

Kanser çalışmaları geniş kapsamlı olsa da, bazı özel çalışmalar ICI'lerin tiroid yan etkilerini prospektif olarak analiz etmiş ve % 16'ya varan tirotoksikoz ve %13'e varan hipotiroidizm oranları bulmuştur. Subklinik formlar da dahil

edildiğinde insidans %50'ye kadar (%31 tirotoksikoz ve %28 hipotiroidizm) çıkmıştır(3).

Birkaç prospektif çalışma, belirli hasta gruplarında tiroid bozukluğu riskinin arttığını göstermiştir. Malign melanom ve triple-negatif meme kanseri (TNBC) hastalarında hipertiroidi insidansı görece yüksek bulunurken, malign melanom ve non-small cell akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında ise geçici tiroidit gelişme riski öne çıkmaktadır(4).

Patofizyoloji

İmmünoterapi altında gelişen tiroid disfonksiyonunun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, sessiz inflamatuvar tiroidit olarak kabul edilmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile ilişkili tiroiditte, tiroid dokusunda CD8⁺ T hücrelerinin baskınlığı ve CD4⁻ CD8⁻ T lenfositlerinin rolü, sürecin büyük ölçüde T hücresi aracılı bir mekanizma ile gerçekleştiğini göstermektedir. Bu infiltrasyon, tiroid folikül hücrelerinde apoptoz ve destrüksiyona yol açarak önce geçici hipertiroidi, ardından çoğu hastada kalıcı hipotiroidi tablosunun gelişmesine zemin hazırlar. Dolaşımdaki doğal öldürücü (NK) hücreler, anti-PD-1 altında tiroiditte sayılarının artması nedeniyle rol oynamaktadır. Ayrıca bazı olgular, tiroid otoantikorlarının (anti-TPO ve anti-Tg) pozitifliği ile ilişkili olup, bu durum T hücresi ve B hücresi aracılı otoimmün mekanizmaların da sürece katkıda bulunabileceğini göstermektedir (5). Tiroid disfonksiyonunda sitokin profili de patogeneze önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle Th1 sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2, PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri ile birlikte tiroid otoimmünesinin gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir(6).

Tedavi Öncesi Değerlendirme

İmmünosupresif tedavinin artan kullanımıyla birlikte, klinisyenler tiroid İRAE'lerini belirlemeli, hastaların takip ve tedavisini düzenlemelidir. İlk ICI tedavisinden önce tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilmektedir. ICI'ler ayrıca hipofizitede neden olabileceğinden, TSH ve serbest T4 testi yapılmalıdır. Endokrinoloji derneklerinin çeşitli kılavuzları tiroid antikorları için test yapılmasını henüz önermemektedir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışma, bazal tiroglobulin antikorlarının tiroid disfonksiyonu gelişiminde %100 özgüllük gösterdiğini ve ötiroid kalan hiçbir hastanın bazal anti-tiroglobulin antikorlarının pozitif olmadığını göstermiştir (7). Bu nedenle, güncel veriler, tedavi öncesi tiroid antikorlarının taranmasını destekleyebilir.

Takip

Çalışmalar, tirotoksikozun başlangıcının tedavinin 3. haftasından erken olabileceğini göstermiştir. İlk 6 ay her ICI tedavisinden önce, daha sonra 6 ay boyunca her 2-3 ayda bir ve sonrasında her 6 ayda bir TSH ve serbest T4 izlenmesini önermektedir. Primer tiroid disfonksiyonu riski ilk 6 aydan sonra

daha düşük olmakla birlikte ICI'lerin kesilmesinden 2 yıl sonrasına kadar tiroid fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (8).

Klinik

ICI kaynaklı tiroidit, hafif veya asemptomatik tirotoksikozun ardından ötiroid bir durumla seyreden iki, üç fazlı bir seyir gösterir ve bu durum hipotiroidizme ilerleyebilir. Bu klinik tablo, yıkıcı tiroidit nedeniyle tiroid hormonlarının ilk salınımının ve ardından hipotiroidizme yol açan hasarın sonucu gelişir. Sıklıkla asemptomatik seyretmesine rağmen, bazı hastalarda tirotoksikoz taşikardi, çarpıntı, titreme, ısı intoleransı, terleme, yorgunluk ve kilo kaybına neden olabilir; bunlar genellikle kendiliğinden düzelir veya 4-6 hafta içinde belirgin hipotiroidizme ilerler. En yaygın semptomları yorgunluk, kabızlık, soğuk intoleransı ve kilo artışıdır. Hipotiroidizm çoğu kalıcıdır ve uzun süreli levotiroksin replasmanı gerektirir(9).

Şiddetli tirotoksikoz nadiren gözlemlenmiş olsada, ICI ile ilişkili tiroid fırtınası vakaları bildirilmiştir(10). Ateş, taşikardi veya atriyal fibrilasyon, ishal, konjestif kalp yetmezliği belirtileri gösteren hastaların, tiroid fırtınası olanlarda yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduğundan, hormonal değerlendirme ve tedavileri hızlıca yapılmalıdır.

Uzun süreli semptomatik tirotoksikoz, bazen oftalmopati eşlik edebilir. Graves ve ICI kaynaklı oftalmopatinin tipik belirti ve semptomları arasında proptozis, göz ağrısı, konjonktival kızarıklık, periorbital ödem, oftalmopleji ve MR'da ekstraoküler kasların şişmesi yer almaktadır.

Teşhis

Tiroid disfonksiyonunun tanısında laboratuvar testleri temel araçlardan biridir. Tiroid toksikoz durumunda tipik olarak TSH baskılanmış, serbest T4 (fT4) ve/veya serbest T3 (fT3) düzeyleri yüksek olarak saptanır. Hipotiroidizmde ise genellikle TSH yükselmiş ve fT4 düşük bulunur. Subklinik bozukluklarda ise çoğu zaman TSH yüksek veya düşük olmakla birlikte, fT4 ve fT3 seviyeleri normal seyreder. Özellikle asemptomatik hastalarda, TSH ve fT4 konsantrasyonlarının birlikte değerlendirilmesi, tirotoksikozu santral hipotiroidizmden ayırt etmek açısından önemlidir.

Belirgin tirotoksikozu olan hastalarda, tiroid ultrasonografisi ve sintigrafisi ayrıncı tanıda değerli bilgiler sağlar. ICI kaynaklı yıkıcı tiroiditte ultrasonografide genellikle tiroid bezinin yaygın büyümesi, azalmış iç kan akışı ve düşük iç ekojenite gözlemlenir. Graves hastalığından şüphelenildiğinde ise TRAb testi ve tiroid sintigrafisi yapılması önerilmektedir; bu olgularda yüksek TRAb titreleri ve difüz homojen iyot alımı beklenen bulgular arasında yer alır.

Yönetim

Hafif, asemptomatik tiroid disfonksiyonu olan hastalarda sadece gözlem yeterli olabilir. TSH seviyeleri 5 ile 10 mIU/L arasında olan ve klinik semptomlar veya TPOAb'lerin varlığı ile ilişkili vakalarda tedavi halen tartışılmalıdır. Açık hipotiroidizmin için, levotiroksin düşük dozda (25-50 µg/gün) başlanır. Daha düşük başlangıç dozları (12,5-25 µg/gün) ve yavaş değişiklikler, özellikle yaşlı hastalarda veya kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde önemlidir.(11) Başlangıçta her 4 ila 6 haftada bir ve daha sonra her 3 ayda bir tedavi dozu TSH seviyelerine göre düzenlenmelidir. Özellikle sabit levotiroksin dozunda TSH seviyesinde baskılanma gözlemlenirse, ICI tedavisinin sonunda levotiroksinin kademeli olarak azaltılması denenebilir.

Semptomatik tirotoksikozda propranolol gibi beta-adrenoreseptör blokerleri kullanılabilir. Metimazol veya propiltiourasil gibi antitiroid ilaçların başlanması, bu ajanların yıkıcı tiroiditte etkili olmaması nedeniyle, Graves hipertiroidizminin nadir vakalarında düşünülmelidir. Radyoaktif iyot, oral tedaviye toleranssız olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Graves orbitopatisine sahip hastalara yüksek doz glukokortikoid tedavisi verilebilir.

Hem önceden var olan hem de yeni ICI kaynaklı tiroid hastalıkları, kanser immünoterapisinin başlatılması veya devam ettirilmesi için kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak şiddetli hipotiroidizm veya tirotoksikozu olan hastalarda, genel durumları ve laboratuvar sonuçları uygun endokrin tedavisi ile düzelene kadar immünoterapiye ara verilmelidir. Orbitopati vakalarında, immünoterapi durdurulmalı ve bireysel değerlendirmeden sonra dikkatlice yeniden başlatılmalıdır, şiddetli vakalarda kesilmesi düşünülmelidir(9).

Sonuç ve Geleceğe Perspektif

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, onkolojik tedavide etkinliği artırırken, tiroid disfonksiyonları gibi immün ilişkili yan etkilere yol açabilmektedir. Erken tanı, düzenli laboratuvar takibi ve uygun endokrin tedavi, bu yan etkilerin yönetiminde oldukça önemlidir. Gelecekte, tiroid IRAE'lerini öngörebilecek biyobelirteçlerin ve genetik profillerin belirlenmesi, kişiselleştirilmiş takip ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Multidisipliner yaklaşım sayesinde hem tiroid sağlığının korunması hem de immünoterapinin kesintisiz uygulanması sağlanabilecektir.

İleriye dönük çalışmalar, ICI'lere bağlı endokrin yan etkilerin mekanizmalarını daha ayrıntılı ortaya konulmasını, risk faktörlerini ve prediktif göstergeleri netleştirerek hastaya özgü yönetim planı oluşturulmasına olanak sağlayabilecektir. Bu bilgiler, klinik rehberlerin güncellenmesi ve immünoterapinin güvenli kullanımının optimize edilmesi açısından önem taşımaktadır.

Kaynakça

- 1.Lee, H., Hodi, F. S., Giobbie-Hurder, A., Ott, P. A., Buchbinder, E. I., Haq, R., et al. (2017). Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunology Research*, 5(12), 1133–1140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079654/>
- 2.Stelmachowska-Banaś, M., & Czajka-Oraniec, I. (2020). Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: An updated review. *Endocrine Connections*, 9(10), R207–R228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064663/>
- 3.Illouz, F., Briet, C., & Rodien, P. (2023). Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction. *Annales d'Endocrinologie*, 84(3), 346–350. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000342662300046X>
- 4.Zhan, L., Feng, H. F., Liu, H. Q., Guo, L. T., Chen, C., Yao, X. L., et al. (2021). Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: Epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 649863. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8224170/>
- 5.Kotwal, A., Gustafson, M. P., Bornschlegl, S., Kottschade, L., Delivanis, D. A., Dietz, A. B., et al. (2020). Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations. *Thyroid*, 30(10), 1440–1450. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0075>
- 6.Kurimoto, C., Inaba, H., Ariyasu, H., Iwakura, H., Ueda, Y., Uraki, S., et al. (2020). Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Science*, 111(5), 1468–1477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086984/>
- 7.Muir, C. A., Wood, C. C. G., Clifton-Bligh, R. J., Long, G. V., Scolyer, R. A., Carlino, M. S., et al. (2022). Association of antithyroid antibodies in checkpoint inhibitor-associated thyroid immune-related adverse events. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(5), e1843–e1849. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac059>
- 8.Husebye, E. S., Castinetti, F., Criseno, S., Curigliano, G., Decallonne, B., Fleseriu, M., et al. (2022). Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: An ESE clinical practice guideline. *European Journal of Endocrinology*, 187(6), G1–G21. <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0689>
- 9.Girotra, M., Hansen, A., Farooki, A., Byun, D. J., Min, L., Creelan, B. C., et al. (2018). The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057972/>

10. Yu, C., Chopra, I. J., & Ha, E. (2015). A novel melanoma therapy stirs up a storm: Ipilimumab-induced thyrotoxicosis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25759760/>
11. González-Rodríguez, E., & Rodríguez-Abreu, D. (2016). Immune checkpoint inhibitors: Review and management of endocrine adverse events. *The Oncologist*, 21(7), 804–816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306911/>

BÖLÜM 40

Kanatlılar ve Memelilerde Sinir Sistemi Anatomisinin Karşılaştırmalı İncelenmesi

Mehmet Can¹ & Mustafa Korkmaz²

¹ Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Balıkesir, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0001-9409-026X

² Arş. Gör., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Balıkesir, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-4493-0643

1. Giriş

Sinir sistemi, omurgalı hayvanlarda organizmanın iç ve dış çevre ile ilişkisini düzenleyen en karmaşık yapısal ve fonksiyonel sistemlerden biridir. Bu sistem, merkezi ve periferik bileşenleri aracılığıyla duyu, motor ve visseral fonksiyonların koordinasyonunu sağlamakta; aynı zamanda türlere özgü davranışsal ve fizyolojik adaptasyonların temelini oluşturmaktadır (Nickel et al., 1977; de Lahunta et al., 2014). Omurgalılar arasında sinir sisteminin genel organizasyon planı büyük ölçüde korunmuş olmakla birlikte, bu planın anatomik ayrıntıları, her sınıfın morfolojik ve fonksiyonel gereksinimlerine bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir.

Kanatlılar ve memeliler, sinir sistemi organizasyonunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi açısından özellikle dikkat çekici iki omurgalı grubunu oluşturmaktadır. Memelilerde ön ve arka ekstremitelerin çok yönlü kullanımı, yüz mimik kaslarının gelişimi ve karmaşık davranış repertuarı, sinir sisteminin hem merkezi hem de periferik bileşenlerinde ayrıntılı ve yüksek derecede standartlaşmış bir anatomik organizasyonla ilişkilendirilmektedir (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017). Buna karşılık kanatlılarda uçuşa uyumlu ön ekstremité yapısı, bipedal postür, synsacrum oluşumu ve visseral organların özgün yerleşimi, sinir sisteminin organizasyonunda memelilerden farklı bir morfolojik çerçeve ortaya koymaktadır (King & McLelland, 1984; König et al., 2016).

Karşılaştırmalı anatomi literatüründe, kanatlı sinir sisteminin sıklıkla memeliler için geliştirilmiş şematik ve sayısal modeller üzerinden değerlendirildiği görülmektedir. Özellikle periferik sinir pleksuslarının dallanma düzeni ve sayısal sınıflandırılması, bazı çalışmalarda memeli merkezli yaklaşımlarla ele alınmış; bu durum kanatlılara özgü anatomik varyasyonların göz ardı edilmesine yol açmıştır (Nickel et al., 1977; King & McLelland, 1984). Oysa kanatlılarda ekstremité kas planının ve visseral organizasyonun memelilerden belirgin şekilde farklı olması, sinirlerin seyri, birleşme düzeyi ve dallanma paternlerinde de sınıfa özgü özelliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Bu bağlamda kranial sinirler, periferik sinir pleksusları ve otonom sinir sistemi, kanatlı–memeli karşılaştırmalarında anatomik farklılıkların en belirgin biçimde gözlemlendiği yapılar arasında yer almaktadır. Kranial sinirler her iki sınıfta da sayısal olarak korunmuş olmakla birlikte, sinirlerin hedef dokularla ilişkileri ve topografik organizasyonları farklılık göstermektedir. Benzer şekilde plexus brachialis ve plexus lumbosacralis, memelilerde görece standartlaşmış dallanma düzenleri sergilerken, kanatlılarda daha kompakt, birleşik ve türlere göre değişken bir yapı ortaya koymaktadır (King & McLelland, 1984; Evans & de Lahunta, 2013; König et al., 2016).

Otonom sinir sistemi açısından değerlendirildiğinde ise sempatik, parasempatik ve enterik bileşenlerin temel organizasyon ilkeleri her iki sınıfta korunmakla birlikte, ganglionların yerleşimi ve visseral organlarla olan topografik ilişkilerin sınıflara özgü morfolojik adaptasyonlarla şekillendiği bildirilmektedir (Nickel et al., 1977; de Lahunta et al., 2014). Özellikle kanatlılarda uzun servikal bölge, synsacrum yapısı ve sindirim sisteminin özgün segmentasyonu, otonom sinir sisteminin anatomik düzenlenişinde belirleyici rol oynamaktadır.

Bu derleme, kanatlılar ve memelilerde sinir sisteminin anatomik organizasyonunu kranial sinirler, periferik sinir pleksusları ve otonom sinir sistemi başlıkları altında karşılaştırmalı olarak ele almayı amaçlamaktadır. Literatürde yer alan klasik ve güncel kaynaklar ışığında, kanatlı sinir sisteminin memeli merkezli şemalarla değerlendirilmesinin sınırlılıkları vurgulanmakta ve sınıflara özgü anatomik özelliklerin dikkate alındığı bir karşılaştırmalı yaklaşımın önemi ortaya konmaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Sinir Sisteminin Genel Anatomik Organizasyonu

Kanatlılar ve memelilerde sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (beyin ve omurilik) ile periferik sinir sistemi (kranial ve spinal sinirler, ganglionlar ve pleksuslar) olmak üzere iki ana anatomik bölümden oluşur (Nickel et al., 1977; Evans & de Lahunta, 2013). Bu organizasyon omurgalılar arasında büyük ölçüde korunmuştur.

Bununla birlikte, sinirlerin çapı, seyri ve hedef dokularla olan anatomik ilişkileri, vücut planına ve lokomotor adaptasyonlara bağlı olarak sınıflar arasında farklılık göstermektedir (King & McLelland, 1984; Bahadır & Yıldız, 2019).

2.2. Kanatlılar ve memelilerde merkezi sinir sisteminin karşılaştırmalı anatomik organizasyonu

Merkezi sinir sistemi (MSS), omurgalı hayvanlarda duyu bilgilerini işleyen, motor yanıtları düzenleyen ve otonom fonksiyonların üst düzey kontrolünü sağlayan temel yapısal birimdir. MSS; beyin (encephalon) ve omurilikten (medulla spinalis) oluşmakta olup, bu yapıların genel organizasyon planı omurgalılar arasında korunmuş olmakla birlikte, morfolojik ayrıntıları sınıflara özgü adaptasyonlar doğrultusunda farklılık göstermektedir (Nickel et al., 1977; de Lahunta et al., 2014).

Beyin (Encephalon)

Memelilerde beyin, özellikle telensefalonun belirgin gelişimi ile karakterizedir. Neokorteksin geniş yüzey alanı, girus ve sulkuslarla şekillenmiş karmaşık bir kortikal organizasyon ortaya koymakta; bu durum ileri düzey duyuşsal entegrasyon, öğrenme ve davranışsal çeşitlilik ile ilişkilendirilmektedir.

Beyin sapı ve serebellum, motor koordinasyon ve postür kontrolünde önemli rol oynamakla birlikte, memelilerde kortikal merkezlerin baskınlığı dikkat çekmektedir (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017).

Kanatlılarda ise beyin organizasyonu memelilerden belirgin şekilde farklı bir morfolojik düzen sergilemektedir. Telensefalon gelişmiş olmakla birlikte, memelilerdeki gibi belirgin bir neokortikal tabakalaşma bulunmamaktadır. Bunun yerine, nükleer organizasyon hâkimdir ve pallial yapılar farklı çekirdekler şeklinde düzenlenmiştir. Buna karşılık mesensefalon ve özellikle lobus opticus, görme duyusunun uçuş ve çevresel algı açısından taşıdığı önem nedeniyle oldukça gelişmiştir. Ayrıca serebellumun belirgin kıvrımlı yapısı, uçuş sırasında hassas motor koordinasyon gereksinimi ile ilişkilendirilmektedir (King & McLelland, 1984; König et al., 2016).

Beyin sapı

Memelilerde beyin sapı (mesensefalon, pons ve medulla oblongata), kranial sinir çekirdeklerinin yer aldığı ve yaşamsal reflekslerin düzenlendiği temel bir merkezdir. Beyin sapı, kortikal merkezlerle güçlü bağlantılar kurarak istemli ve istemsiz fonksiyonlar arasında entegrasyon sağlar (Evans & de Lahunta, 2013).

Kanatlılarda beyin sapı, kranial sinir çekirdeklerinin yerleşimi bakımından benzer bir organizasyon planı sergilemekle birlikte, uzun servikal bölge ve farklı postüral gereksinimlere uyumlu olarak bazı çekirdeklerin konumu ve ilişkileri farklılık göstermektedir. Bu durum, kranial sinirlerin seyri ve periferik dağılım paternleri üzerinde de dolaylı etkilere sahiptir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Omurilik (Medulla spinalis)

Memelilerde omurilik, segmental bir organizasyon sergilemekte ve ön ile arka ekstremitelere yönelik innervasyon, belirgin servikal ve lumbosakral genişlemeler aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu genişlemeler, ekstremit kaslarının karmaşık ve güçlü yapısına uyumlu olarak gelişmiştir (de Lahunta et al., 2014; Dyce et al., 2017).

Kanatlılarda omurilik, pelvis bölgesinde synsacrum ile yakın ilişki içerisinde ve lumbosakral bölge, kuşa özgü morfolojik özellikler sergiler. Özellikle lumbosakral sinüs ve ilişkili yapılar, denge ve postür kontrolü ile bağlantılı olarak literatürde tanımlanmıştır. Bu özel organizasyon, kanatlılarda arka ekstremit ve kuyruk bölgesinin innervasyonunda önemli rol oynamaktadır (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; König et al., 2016).

Karşılaştırmalı değerlendirme

Merkezi sinir sistemi düzeyinde yapılan karşılaştırmalar, kanatlılar ve memeliler arasında ortak bir omurgalı planının korunduğunu, ancak beyin bölümlerinin göreceli gelişimi, organizasyon tipi (kortikal vs. nükleer) ve

omuriliğin topografik özellikleri bakımından belirgin farklılıkların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar, kranial sinirlerin organizasyonu, periferik sinir pleksuslarının dallanma paternleri ve otonom sinir sisteminin topografik düzeni üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir (King & McLelland, 1984; Evans & de Lahunta, 2013; König et al., 2016).

2.3. Periferik Sinir Sistemi ve Pleksus Kavramı

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ile periferik hedef yapılar arasında anatomik bağlantıyı sağlayan kranial ve spinal sinirlerden oluşur (Dellmann & Eurell, 1998). Spinal sinirlerin ventral dallarının birleşmesiyle oluşan sinir ağları pleksus olarak adlandırılır (Nickel et al., 1977).

Pleksuslar, ekstremitelerin kas ve deri innervasyonunu organize eden temel anatomik yapılardır ve omurgalılar arasında korunmuş bir organizasyon sergiler (Evans & de Lahunta, 2013).

2.3.1. Kranial sinirler

I. Nervus olfactorius

Kanatlılarda nervus olfactorius, regio olfactoria epitheliumundan köken alan fila olfactoria aracılığıyla lamina cribrosa ossis ethmoidalis'ten geçerek bulbus olfactorius'a ulaşır. Kanatlılarda bulbus olfactorius'un hacmi ve telensefalonla ilişkisi türler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, genel olarak memelilere kıyasla daha sınırlı bir gelişim gösterdiği bildirilmektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; Baumel et al., 1993).

Memelilerde nervus olfactorius, lamina cribrosa üzerinden kranial boşluğa giren çok sayıda ince liften oluşur ve belirgin şekilde gelişmiş bulbus ve tractus olfactorius ile ilişkilidir. Bu yapı, telensefalonun rostral kısmında yer almakta olup Miller ve Dyce tarafından tipik bir memeli özelliği olarak tanımlanmaktadır (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017).

II. Nervus opticus

Kanatlılarda nervus opticus, retina ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur ve chiasma opticum'a ulaşır. Optic lobların (lobus opticus) belirgin gelişimi nedeniyle nervus opticus, kanatlı beyinde dıştan daha belirgin bir topografik ilişki sergiler. Bu özellik özellikle tavuk ve güvercin gibi türlerde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Memelilerde nervus opticus, chiasma opticum ve tractus opticus aracılığıyla beyin içi görsel merkezlere yönelir. Neokorteksin gelişimi nedeniyle optik yolların beyin içindeki dağılımı daha derin ve daha uzun bir seyir göstermektedir (Evans & de Lahunta, 2013; König & Liebich, 2020).

III. Nervus oculomotorius

Kanatlılarda nervus oculomotorius, mezensefalondan çıkarak orbitaya yönelir ve m. rectus dorsalis, ventralis ve medialis ile m. obliquus ventralis'i innerve eder. Göz küresinin büyük olması ve orbitanın kemiksi yapısı nedeniyle sinirin seyri kısa ve kompakt olarak tarif edilmektedir (King & McLelland, 1984; König et al., 2016).

Memelilerde nervus oculomotorius, benzer kas gruplarını innerve etmekle birlikte orbitanın şekline ve kas planına bağlı olarak daha değişken bir dallanma paterni gösterir. Bu durum özellikle köpek ve ruminantlarda ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017).

IV. Nervus trochlearis

Kanatlılarda nervus trochlearis, beyin sapının dorsal yüzünden çıkan tek kranial sinirdir ve m. obliquus dorsalis'i innerve eder. Orbitadaki seyri kısa olup kemik yapılarla yakın ilişki içerisinde (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Memelilerde nervus trochlearis'in kökeni ve hedef kası benzer olmakla birlikte, orbitadaki seyri kafatası morfolojisine bağlı olarak daha uzun ve kıvrımlı bir yol izleyebilir (Evans & de Lahunta, 2013).

V. Nervus trigeminus

Kanatlılarda nervus trigeminus, ophthalmicus, maxillaris ve mandibularis dallarına ayrılır. Ophthalmicus ve maxillaris dalları özellikle gaga, infraorbital bölge ve yüz derisinin duyu innervasyonunda belirgindir. Mandibularis dalının motor bileşeni, kanatlılarda sınırlı çiğneme kas planına uyumlu şekilde daha sade bir dağılım gösterir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; Baumel et al., 1993).

Memelilerde nervus trigeminus, yüz bölgesinin ana duyu siniri olup mandibular dal aracılığıyla çiğneme kaslarının motor innervasyonunu da sağlar. Foramen ovale, rotundum ve orbital fissure ile ilişkili geçişleri Miller ve König tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013; König & Liebich, 2020).

VI. Nervus abducens

Kanatlılarda nervus abducens, pons-medulla bileşkesinden çıkarak m. rectus lateralis'i innerve eder. Orbitanın dar ve kemiksi sınırları nedeniyle sinirin seyri kısa ve doğrudandır (King & McLelland, 1984; König et al., 2016).

Memelilerde nervus abducens, benzer köken ve hedef kaslara sahip olmakla birlikte, orbitanın şekline bağlı olarak daha değişken bir seyir gösterir (Evans & de Lahunta, 2013).

VII. Nervus facialis

Kanatlılarda nervus facialis, sınırlı mimik kaslarına dallar verir ve daha çok baş bölgesinin belirli yumuşak dokularıyla ilişkilidir. Mimik kaslarının zayıf gelişimi, sinirin periferik dallanmasının memelilere kıyasla daha sade olmasına neden olur (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Memelilerde nervus facialis, yüz mimik kaslarının ana motor siniri olup parotis bölgesi içerisinde çok sayıda terminal dala ayrılır. Bu karmaşık dallanma paterni Miller ve Dyce tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017).

VIII. Nervus vestibulocochlearis

Kanatlılarda nervus vestibulocochlearis, iç kulaktan köken alır ve denge organlarının kafatası içindeki konumuna uyumlu bir seyir gösterir. Vestibüler komponentin görelî olarak daha belirgin olduğu bildirilmiştir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Memelilerde nervus vestibulocochlearis, cochlea ve vestibüler yapıların her ikisiyle ilişkilidir. Temporal kemik içindeki seyri ve beyin sapına giriş noktaları ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013).

IX. Nervus glossopharyngeus

Kanatlılarda nervus glossopharyngeus, pharynx ve özofagus başlangıcı ile ilişkilidir ve hyoid aparatla topografik yakınlık gösterir (King & McLelland, 1984; Baumel et al., 1993).

Memelilerde nervus glossopharyngeus, pharynx kasları ve dil kökü ile ilişkilidir ve carotid body ile bağlantıları Miller tarafından ayrıntılı biçimde açıklanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013).

X. Nervus vagus

Kanatlılarda nervus vagus, uzun boyun yapısı ve torakoabdominal organların kuşa özgü yerleşimi nedeniyle memelilerden farklı bir topografik rota izler. Özofagus ve hava keseleri ile yakın ilişki içerisinde (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

Memelilerde nervus vagus, boyun boyunca carotid kılıf içerisinde seyreder ve toraks ile abdomen organlarına dallar verir. Bu klasik dağılım Miller ve König tarafından standart memeli paterni olarak tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013; König & Liebich, 2020).

XI. Nervus accessorius

Kanatlılarda nervus accessorius, boyun kaslarının innervasyonunda rol alır ve omuz kuşağı kas planına uyumlu şekilde dallanır (King & McLelland, 1984).

Memelilerde nervus accessorius, m. trapezius ve m. sternocephalicus gibi kasların ana motor siniri olup boyun–omuz bağlantısında önemli bir anatomik yer tutar (Evans & de Lahunta, 2013).

XII. Nervus hypoglossus

Kanatlılarda nervus hypoglossus, dil kaslarını innerve eder ve hyoid aparat ile yakın anatomik ilişki içerisindedir. Dil morfolojisinin türler arası farklılığı, sinirin dağılım paternini etkilemektedir (King & McLelland, 1984; Baumel et al., 1993).

Memelilerde nervus hypoglossus, dilin intrinsic ve extrinsic kaslarını innerve eder ve bu dağılım Miller tarafından ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır (Evans & de Lahunta, 2013).

2.3.2. Plexus brachialis’in kanatlılar ve memelilerde karşılaştırmalı anatomik organizasyonu

Plexus brachialis, omurgalı hayvanlarda ön ekstremitenin kas ve derisinin innervasyonunu sağlayan temel periferik sinir ağıdır. Bu pleksus, hem kanatlılarda hem de memelilerde servikal ve torakal spinal sinirlerin ventral dallarından köken almakla birlikte, dallanma paterni ve organizasyon düzeyi bakımından sınıflar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (Nickel et al., 1977; Evans & de Lahunta, 2013).

Memelilerde plexus brachialis, ön ekstremitenin destek, koşma, kavrama ve manipülasyon gibi çok yönlü fonksiyonlarına uyumlu olarak yüksek derecede standartlaşmış ve dallanması ayrıntılı bir yapı sergiler. Bu bağlamda memelilerde plexus brachialis’ten suprascapularis, subscapularis, axillaris, musculocutaneus, medianus, ulnaris, radialis, thoracodorsalis, pectorales (cranialis ve caudalis) ile çeşitli kutanöz dallar olmak üzere yaklaşık on iki ana sinir dalı tanımlanmaktadır. Bu dallar, birçok veteriner anatomi kaynağında sabit ve tekrar edilebilir bir organizasyon olarak sunulmaktadır (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017; König & Liebich, 2020).

Buna karşılık kanatlılarda plexus brachialis, ön ekstremitenin uçuş organı hâline dönüşmesi ve kas planının memelilere kıyasla daha sade olması nedeniyle daha kompakt ve daha az sayıda belirgin ana dal içeren bir organizasyon göstermektedir. Kanatlılarda tüm türlerde ortak olarak tanımlanan temel sinirler; nervus suprascapularis, nervus axillaris, nervus radialis, nervus medianus ve nervus ulnaris’tir. Bu sinirler, kanadın ana kas gruplarının innervasyonunu sağlayan sürekli ve majör dallar olarak kabul edilmektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; König et al., 2016).

Kanatlı plexus brachialis’inde memelilerde bağımsız ve belirgin ana dallar hâlinde tanımlanan bazı sinirler ise, çoğu zaman birleşik seyirli veya sekonder kas dalları şeklinde organize olmaktadır. Örneğin nervus musculocutaneus,

birçok kanatlı türünde nervus medianus ile ortak gövdeli veya onun bir dalı şeklinde tanımlanmakta; pektoral ve subskapular sinirler ise ayrı ana sinirler olarak değil, hedef kaslara giden kısa dallar şeklinde tarif edilmektedir. Benzer şekilde kutanöz dallar, memelilerde olduğu gibi ayrı isimlendirilmiş ana sinirler hâlinde değil, mevcut motor sinirlerden ayrılan ince dallar olarak tanımlanmaktadır (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; Baumel et al., 1993).

Bu nedenle kanatlılarda plexus brachialis'in, memelilerde olduğu gibi sayısal olarak sabit ve evrensel bir "12 dallı" organizasyon sergilediğini söylemek anatomik açıdan doğru değildir. Kanatlı plexus brachialis'i, majör sinirlerin korunduğu ancak dalların sayısal ve yapısal olarak türlere göre değişkenlik gösterdiği bir organizasyon yapısına sahiptir. Bu durum, kanatlı ön ekstremitenin uçuşa özgü morfolojik adaptasyonlarının periferik sinir sistemine yansımaları olarak değerlendirilmektedir (King & McLelland, 1984; König et al., 2016; Evans & de Lahunta, 2013).

2.3.3. Plexus lumbosacralis'in kanatlılar ve memelilerde karşılaştırmalı anatomik organizasyonu

Plexus lumbosacralis, omurgalı hayvanlarda arka ekstremitenin kas ve derisinin innervasyonunu sağlayan temel periferik sinir ağıdır. Bu pleksus, hem kanatlılarda hem de memelilerde lumbal ve sakral spinal sinirlerin ventral dallarından köken almakla birlikte, dallanma paterni, topografik yerleşimi ve organizasyon düzeyi bakımından sınıflar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (Nickel et al., 1977; Evans & de Lahunta, 2013).

Memelilerde plexus lumbosacralis, arka ekstremitenin destek, lokomasyon ve vücut ağırlığının taşınması gibi fonksiyonlarına uyumlu olarak görece standartlaşmış ve ayrıntılı bir dallanma düzeni sergiler. Bu bağlamda memelilerde plexus lumbosacralis'ten nervus femoralis, nervus obturatorius, nervus ischiadicus, nervus tibialis, nervus fibularis (peroneus), nervi glutei (cranialis ve caudalis), nervus pudendus ve çeşitli kutanöz dallar olmak üzere birden fazla belirgin ana dal tanımlanmaktadır. Bu dalların kökeni, seyri ve hedef kas grupları, veteriner anatomi literatüründe büyük ölçüde sabit bir organizasyon içerisinde ele alınmaktadır (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017; König & Liebich, 2020).

Buna karşılık kanatlılarda plexus lumbosacralis, pelvisin synsacrum hâlinde kaynaşmış yapısı, bipedal postür ve arka ekstremita kas planının memelilere kıyasla daha sade olması nedeniyle daha kompakt ve farklı bir topografik organizasyon göstermektedir. Kanatlılarda tüm türlerde ortak olarak tanımlanan temel sinirler; nervus femoralis, nervus obturatorius ve özellikle plexusun en kalın dalı olan nervus ischiadicus'tur. Bu sinirler, arka ekstremitenin ana kas gruplarının innervasyonunu sağlayan majör ve sürekli dallar olarak kabul edilmektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; König et al., 2016).

Kanatlı plexus lumbosacralis'inde memelilerde bağımsız ve belirgin ana dallar hâlinde tanımlanan bazı sinirler ise, çoğu zaman nervus ischiadicus'un distal dalları veya sekonder kas dalları şeklinde organize olmaktadır. Örneğin memelilerde ayrı ana sinirler olarak tanımlanan nervus tibialis ve nervus fibularis, kanatlılarda sıklıkla nervus ischiadicus'un distalinde ayrılan dallar olarak ele alınmakta; nervi glutei ve bazı kutanöz sinirler ise bağımsız ana dallar yerine hedef kaslara yönelen kısa ve değişken dallar şeklinde tarif edilmektedir. Ayrıca nervus pudendus, kanatlılarda perineal yapıların yerini alan kloaka ve çevresi ile ilişkili olacak şekilde farklı bir topografik dağılım göstermektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; Baumel et al., 1993).

Bu nedenle kanatlılarda plexus lumbosacralis'in, memelilerde olduğu gibi sayısal olarak sabit, dalları net biçimde ayrılmış ve evrensel bir organizasyon sergilediğini ifade etmek anatomik açıdan doğru değildir. Kanatlı plexus lumbosacralis'i, majör sinirlerin korunduğu ancak dalların sayısı, ayrılma düzeyi ve seyir özelliklerinin türlere göre değişkenlik gösterdiği bir yapıya sahiptir. Bu organizasyon, kanatlı pelvisinin birleşik yapısı ve bipedal lokomasyona uyumlu morfolojik adaptasyonlarının periferik sinir sistemine yansımaları olarak değerlendirilmektedir (King & McLelland, 1984; König et al., 2016; Evans & de Lahunta, 2013).

2.3.4. Kanatlılar ve memelilerde otonom sinir sisteminin karşılaştırmalı anatomik organizasyonu

Otonom sinir sistemi, visseral organların istemsiz fonksiyonlarını düzenleyen ve sempatik, parasempatik ve enterik bileşenlerden oluşan periferik sinir sisteminin özel bir bölümüdür. Hem kanatlılarda hem de memelilerde otonom sinir sistemi temel organizasyon planını korumakla birlikte, ganglionların yerleşimi, sinir liflerinin dağılımı ve hedef organlarla ilişkisi bakımından sınıflar arasında belirgin anatomik farklılıklar göstermektedir (Nickel et al., 1977; de Lahunta et al., 2014).

Sempatik sinir sistemi

Memelilerde sempatik sinir sistemi, torakolumbal kökenli olup spinal sinirlerin ventral dallarından ayrılan preganglionik liflerin truncus sympathicus boyunca uzanan paravertebral ganglionlarda veya prevertebral ganglionlarda sinaps yapmasıyla organize olmaktadır. Bu sistem, kalp, akciğerler, sindirim kanalı ve vasküler yapılar üzerinde yaygın ve iyi tanımlanmış bir dağılım sergiler. Paravertebral sempatik zincir ve büyük prevertebral ganglionlar (ganglion coeliacum, mesentericum craniale ve caudale) memelilerde standart anatomik yapılar olarak kabul edilmektedir (Evans & de Lahunta, 2013; Dyce et al., 2017).

Kanatlılarda sempatik sinir sistemi genel olarak memelilerdeki torakolumbal organizasyon planını paylaşmakla birlikte, ganglionların sayısı ve topografik yerleşimi daha kompakt bir yapı göstermektedir. Truncus sympathicus,

kanatlılarda boyun boyunca daha belirgin uzanmakta ve özellikle uzun servikal bölge ile yakın ilişki göstermektedir. Ayrıca sempatik ganglionların, kanatlılarda visseral organların yerleşimine uyumlu olarak daha kısa ve yoğun bir dağılım sergilediği bildirilmektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; König et al., 2016).

Parasempatik sinir sistemi

Memelilerde parasempatik sinir sistemi kraniosakral kökenlidir ve başlıca nervus oculomotorius (III), facialis (VII), glossopharyngeus (IX) ve özellikle nervus vagus (X) aracılığıyla visseral organlara ulaşır. Vagus siniri, toraks ve abdomen organlarının büyük bir kısmının parasempatik innervasyonundan sorumlu olup, ganglionlar çoğunlukla hedef organ duvarı içerisinde veya yakınında yer almaktadır (Evans & de Lahunta, 2013; de Lahunta et al., 2014).

Kanatlılarda parasempatik sistemin temel organizasyonu benzer olmakla birlikte, nervus vagus'un boyun boyunca uzun seyri ve sindirim kanalının kuşa özgü segmentleri (kursak, bezli mide ve taşlık) ile ilişkisi belirgin anatomik farklılıklar ortaya koymaktadır. Kanatlılarda parasempatik ganglionlar, özellikle sindirim sistemi ve kardiyorespiratuvar yapılarla ilişkili olacak şekilde hedef organa oldukça yakın konumlanmaktadır (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977; Baumel et al., 1993).

Enterik sinir sistemi

Memelilerde enterik sinir sistemi, myenteric (Auerbach) ve submucosal (Meissner) pleksuslardan oluşur ve otonom sinir sisteminin bağımsız bir alt bölümü olarak kabul edilir. Bu sistem, sempatik ve parasempatik girdilerden bağımsız olarak gastrointestinal motilite ve sekresyonu düzenleyebilme kapasitesine sahiptir (de Lahunta et al., 2014).

Kanatlılarda enterik sinir sistemi temel olarak benzer bir organizasyon sergilemekle birlikte, sindirim kanalının türlere özgü morfolojik yapısı nedeniyle pleksusların yoğunluğu ve dağılımı farklılık göstermektedir. Özellikle taşlık (ventriculus) ve bezli mide (proventriculus) düzeyinde enterik pleksusların dağılımı, memelilerden farklı anatomik özellikler göstermektedir (King & McLelland, 1984; Nickel et al., 1977).

3. Sonuç

Kanatlılar ve memelilerde sinir sisteminin anatomik organizasyonu, omurgalıları arasında korunmuş temel bir planı paylaşmakla birlikte, her iki sınıfın morfolojik, fonksiyonel ve davranışsal özelliklerine uyumlu olarak belirgin yapısal farklılıklar sergilemektedir. Kranial sinirler, periferik sinir pleksusları ve otonom sinir sistemi düzeyinde yapılan karşılaştırmalar, bu farklılıkların rastlantısal değil, evrimsel süreçte şekillenen fonksiyonel adaptasyonların bir sonucu olduğunu ortaya koymaktadır.

Kranial sinirler açısından değerlendirildiğinde, kanatlılar ve memelilerde sinirlerin sayısı ve temel görevleri büyük ölçüde korunmuş olmakla birlikte, sinirlerin seyri, dallanma paterni ve hedef dokularla olan ilişkilerinin sınıflara özgü anatomik düzenlemeler gösterdiği görülmektedir. Özellikle yüz kaslarının gelişimi, gaga ve ağız yapısının farklılaşması ile görme ve denge sistemlerinin görece önemi, kranial sinirlerin topografik organizasyonunu doğrudan etkilemektedir. Bu durum, aynı sinir adlandırmalarının her iki sınıfta birebir fonksiyonel eşdeğerlik anlamına gelmediğini göstermektedir.

Periferik sinir sistemi içerisinde yer alan plexus brachialis ve plexus lumbosacralis, kanatlı ve memeli karşılaştırmalarında en belirgin yapısal farklılıkların gözlemlendiği alanlar arasında yer almaktadır. Memelilerde ön ve arka ekstremitelerin çok yönlü kullanımına bağlı olarak pleksusların daha standartlaşmış ve dallanma bakımından zengin bir organizasyon sergilediği; buna karşılık kanatlılarda uçuşa ve bipedal lokomasyona uyumlu kas planı nedeniyle pleksus dallarının daha kompakt, birleşik ve türlere göre değişken bir yapı gösterdiği literatürde açıkça belirtilmektedir. Bu bağlamda, kanatlılarda pleksus organizasyonunun memelilerdeki sayısal şemalarla doğrudan eşleştirilmesinin anatomik açıdan uygun olmadığı anlaşılmaktadır.

Otonom sinir sistemi açısından bakıldığında, sempatik, parasempatik ve enterik bileşenlerin her iki sınıfta da temel organizasyon ilkelerini koruduğu, ancak ganglionların yerleşimi, sinirlerin seyri ve hedef organlarla olan ilişkilerinin sınıflara özgü anatomik özelliklere göre farklılaştığı görülmektedir. Kanatlılarda uzun servikal bölge, synsacrum yapısı ve sindirim sisteminin özgün segmentasyonu, otonom sinir sisteminin topografik düzenini şekillendiren başlıca faktörler olarak öne çıkarken; memelilerde daha yaygın ve standart bir otonom dağılımın hâkim olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, kanatlılar ve memelilerde sinir sisteminin anatomik organizasyonu, ortak bir omurgalı temel planı üzerinde, sınıflara özgü morfolojik ve fonksiyonel gereksinimlere uyumlu olarak farklılaşmıştır. Literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, bu farklılıkların doğru şekilde anlaşılabilmesi için kanatlı anatomisinin memeli merkezli şemalarla değil, kendine özgü yapısal özellikleri dikkate alınarak ele alınmasının gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşım, hem karşılaştırmalı anatomi çalışmalarının sağlıklı yorumlanması hem de veteriner hekimlik ve biyolojik bilimler alanındaki eğitim ve uygulamalara doğru anatomik bilginin aktarılması açısından önem taşımaktadır.

Kaynakça

- Bahadır, A., & Yıldız, H. (2019). *Veteriner anatomi: İç organlar ve sinir sistemi*. Bursa: Ezgi Kitabevi.
- Baumel, J. J., King, A. S., Breazile, J. E., Evans, H. E., & Vanden Berge, J. C. (Eds.). (1993). *Handbook of avian anatomy: Nomina Anatomica Avium* (2nd ed.). Cambridge, MA: Nuttall Ornithological Club.
- Bock, W. J. (1981). *Form and function in birds*. New York, NY: Academic Press.
- Butler, A. B., & Hodos, W. (2005). *Comparative vertebrate neuroanatomy: Evolution and adaptation*. Hoboken, NJ: Wiley.
- Dellmann, H. D., & Eurell, J. A. (1998). *Textbook of veterinary histology* (5th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of veterinary anatomy* (4th ed.). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2017). *Textbook of veterinary anatomy* (5th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
- Evans, H. E., & de Lahunta, A. (2013). *Miller's anatomy of the dog* (4th ed.). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Getty, R. (Ed.). (1975). *Sisson and Grossman's the anatomy of the domestic animals* (5th ed.). Philadelphia, PA: W. B. Saunders.
- King, A. S., & McLelland, J. (1984). *Birds: Their structure and function* (2nd ed.). London, UK: Baillière Tindall.
- König, H. E., Korbel, R., & Liebich, H.-G. (2016). *Avian anatomy: Textbook and colour atlas* (2nd ed.). Sheffield, UK: 5m Publishing.
- König, H. E., & Liebich, H.-G. (2020). *Veterinary anatomy of domestic animals: Textbook and colour atlas* (7th rev. & exp. ed.). Stuttgart, Germany: Thieme.
- McLelland, J. (1990). A colour atlas of avian anatomy. *Journal of Anatomy*, 170, 243–244.
- Nickel, R., Schummer, A., & Seiferle, E. (1977). *Anatomy of the domestic birds*. Berlin, Germany: Verlag Paul Parey.
- de Lahunta, A., Glass, E., & Kent, M. (2014). *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* (4th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.

BÖLÜM 41

Bitkisel Ekstraktların Nosema Kontrolünde Kullanımı: Sürdürülebilir Arıcılık Yaklaşımları

İmran Garip¹

¹ Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD
ORCID ID:0000-0002-4998-8027

1. Giriş

Dünyanın Batı bal arısı (*Apis mellifera*), hem tarımsal üretimdeki polinasyon hizmetleri hem de bal ve diğer arı ürünlerinin sağlanmasındaki önemi nedeniyle küresel ekosistem ve gıda güvenliği açısından kritik bir rol oynamaktadır¹. Dünyanın birçok bölgesinde bal arısı kolonilerinde gözlenen kayıpla, hem ekonomik hem de ekolojik açıdan ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu kayıpların nedenleri çok çeşitli olup, patojenler, pestisitler, habitat kaybı ve beslenme bozuklukları gibi faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir stres tablosu söz konusudur^{2,3}.

Mikrosporidiyen enfeksiyonlar, bu kayıpların başlıca biyolojik nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle *Nosema ceranae*, Asya kökenli bir mikrosporidiyen olarak başlangıçta *Apis cerana* üzerinde bulunurken, son yıllarda Batı bal arılarında baskın tür hâline gelmiş ve geleneksel tür olan *Nosema apis*'i geriletmiştir³⁴⁵. *N. ceranae*'nin hızlı yayılımı ve kronik enfeksiyon özellikleri, kolonilerde sessiz fakat sürekli bir çöküşe yol açmakta, işçi arı ömrünü kısaltmakta ve koloni dayanıklılığını ciddi şekilde azaltmaktadır⁶.

Enfekte işçi arılarda gözlenen fizyolojik değişiklikler arasında bağırsak epiteli hasarı, besin emilimi bozuklukları, enerji metabolizmasının bozulması ve bağışıklık sisteminin baskılanması yer almaktadır. Bu durum, kolonilerin dayanıklılığını ve kışlama başarısını olumsuz etkiler⁷⁸. Ayrıca, *N. ceranae* enfeksiyonları, davranışsal bozukluklara ve koloniler arası bulaşma riskinin artmasına yol açar. Bu nedenle, hastalığın etkili bir şekilde kontrol altına alınması hem arı sağlığı hem de tarımsal üretim açısından büyük önem taşımaktadır⁹.

Geleneksel olarak, *Nosema* enfeksiyonlarının kontrolünde fumagilin kullanılmaktadır. Fumagilin, spore üretimini inhibe ederek hastalığın ilerlemesini engelleyen etkili bir antibiyotiktir. Ancak, bu ilacın kullanımı bazı ülkelerde yasaklanmış olup, kullanımının sınırlı olduğu yerlerde kalıntı riski, çevresel toksisite ve antibiyotik direnci gibi sorunlar gündeme gelmektedir¹⁰¹¹. Bu durum, arıcılar ve araştırmacılar için doğal, güvenli ve sürdürülebilir alternatiflerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Son yıllarda, bitkisel kökenli ekstraktlar ve fitokimyasallar, antibiyotik dışı tedavi stratejileri olarak öne çıkmıştır. Polifenoller, flavonoidler, alkaloidler ve terpenoidler gibi biyoaktif bileşikler hem arı sağlığını destekleyici hem de *Nosema* sporlarını inhibe edici etkiler göstermektedir¹². Bu yaklaşım, yalnızca kolonilerin sağlığını korumakla kalmayıp aynı zamanda bal ve arı ürünlerinde antibiyotik kalıntısı riskini de ortadan kaldırmaktadır.

Bu bağlamda, bu çalışma hem *Nosema ceranae* enfeksiyonlarının biyolojik ve ekolojik önemini vurgulamakta hem de bitkisel ekstraktların potansiyel kullanım alanlarını ortaya koyarak, sürdürülebilir ve çevre dostu arıcılık stratejileri geliştirme amacını taşımaktadır. Araştırmanın motivasyonu, hem kolonilerin

uzun vadeli sağlığını güvence altına almak hem de antibiyotik kullanımına bağımlılığı azaltarak üretim ve gıda güvenliği standartlarını iyileřtirmektedir¹⁰¹³.

2.1 Nosema Türlerinin Taksonomisi ve Sınıflandırılması

Nosema cinsi, mikrosporidiyenler (Microsporidia) şubesine ait bir grup tek hücreli obligat parazit organizmayı içerir. Mikrosporidiyenler, karyotik hücreler içerisinde parazit olarak yaşayan ve karakteristik olarak spor formunda çoğalan protozoa benzeri organizmalardır. Nosema türleri özellikle böcekler, bal arıları ve diğer omurgasız konukçular üzerinde enfeksiyon oluřturur⁴¹⁴

2.1.1 Mikrosporidiyenler ve Genel zellikleri

Mikrosporidiyenler, 19. yüzyılda tanımlanmış olup, ilk başta protozoa sınıfına dahil edilmişlerdir. Moleküler çalışmalarla birlikte, mikrosporidiyenlerin mantarlarla yakın akraba oldukları anlaşılmış ve günümüzde Fungi ile yakın ilişkili ökaryotik parazitler olarak kabul edilmektedir¹⁵. Bu organizmalar, obligat hücre içi parazitlerdir. Enerji metabolizması son derece sınırlıdır; mitokondri yerine mitosome bulundururlar. Karakteristik olarak rezistan spore formu üretirler ve bu form enfeksiyonun temel tařıyıcısıdır⁶.

2.1.2 Nosema Cinsi

Nosema cinsi, en çok bilinen ve çalışılmış mikrosporidiyenler arasında yer alır. Bu cinsin temel zellikleri:

Konukçu epitel hücrelerinde çoğalır, özellikle bağırsak epitelinde (midgut) lokalize olur.

Sporlar ince, oval veya uzunlamasına eliptik şekillidir; spor duvarı kalın ve dirençlidir.

Sporların boyutları türler arasında değişir (yaklaşık 4–12 m uzunluk).

Polar filament yapısı enfeksiyonun gerçekleşmesinde kritik rol oynar; sporlarda 10–30 sarmal filament bulunur¹⁶.

2.1.3 Nosema Türleri ve Konukçuları

Nosema cinsinde bal arıları ve diğer böcekler üzerinde bilinen başlıca türler şunlardır:

Nosema apis: Batı bal arısının geleneksel mikrosporidiyeni. Kolonilerde özellikle kışlama döneminde enfeksiyon oluşturur. Nosema ceranae: Asya kökenli tür olup, günümüzde Batı bal arılarında baskın hale gelmiştir. Daha hızlı yayılır, kronik enfeksiyona neden olur ve ılıman iklimlerde ciddi koloni kayıplarına yol açabilir. Diğer Nosema türleri: N. neumanni, N. bombi, N. thomsoni gibi türler, farklı böcek konukçularında bulunur ve bal arılarından daha az alıřılmıřtır¹⁷.

2.1.4 Moleküler Taksonomi ve Filogenetik Konum

Geleneksel morfolojik sınıflandırmaların ötesinde, 18S rRNA ve ITS bölgeleri kullanılarak moleküler filogenetik analizler yapılmıştır. Bu analizler, *Nosema* türleri arasındaki akrabalıkları ve evrimsel ilişkiyi netleştirmiştir. *N. ceranae*, *N. apis*'ten moleküler olarak farklıdır; özellikle 18S rRNA dizilimindeki varyasyonlar, türler arası ayırt edici bir biyomarker olarak kullanılmaktadır¹⁵.

2.1.5 Konukçu Özgüllüğü ve Adaptasyon

Nosema türleri, konukçu spesifikliğı açısından farklılık gösterir. *N. apis* genellikle Batı bal arısına özgüyken, *N. ceranae* hem Asya bal arısı hem de Batı bal arısına adapte olmuştur. Bu adaptasyon, özellikle *N. ceranae*'nin hızlı yayılım ve daha geniş ekolojik tolerans kazanmasını sağlamıştır¹⁸.

2.1 Bal Arıları Üzerindeki Patofizyolojik Etkileri

Nosema ceranae enfeksiyonları, işçi arılar üzerinde çok boyutlu patofizyolojik etkiler yaratmakta ve bu etkiler koloni düzeyinde ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Enfeksiyon, özellikle bağırsak epiteli ve enerji metabolizması üzerinde doğrudan etki gösterir. Sporlardan kaynaklanan invazyon, midgut epitelyumunun yapısal bütünlüğünü bozmakta, emilim yüzey alanını azaltmakta ve sindirim enzimlerinin etkinliğini düşürmektedir. Sonuç olarak, arının aldığı besinlerden maksimum enerji elde etme kapasitesi azalır, bu durum metabolik stres ve enerji yetersizliğı ile ilişkilidir¹⁹.

Enerji metabolizmasındaki bozulma, işçi arıların uçuş kapasitesini ve termoregülasyon yeteneğini olumsuz etkiler. Özellikle kışlama öncesi dönemde enerji rezervlerinin azalması, kolonilerin kışlama başarısını düşürür ve kış kayıplarının artmasına neden olur¹⁷. Enerji yetersizliğı ayrıca arıların immun yanıtını da baskılar; enfekte arılarda humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmalarında belirgin zayıflama gözlenmiştir²⁰. Bu bağışıklık baskılanması, sadece *Nosema* enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda diğer patojen ve parazitlere karşı da savunmasız hale gelmelerine yol açar.

Davranışsal etkiler de patofizyolojinin önemli bir boyutunu oluşturur. Enfekte işçiler normal görevlerini yerine getirmekte zorlanır; besin toplama, bakım ve koloniyi koruma görevlerinde azalma görülür. Bunun sonucu olarak kolonilerde iş bölümü bozulur ve koloninin genel işlevselliğı düşer¹⁷²¹. Özellikle kronik enfeksiyonlarda, işçi arıların yaşam süreleri kısalmakta ve genç işçilerin görevlerini erken üstlenmeleri gerekebilmektedir, bu da koloni içi sosyal homeostazı bozar.

Koloni düzeyindeki etkiler, bireysel patofizyolojik değişimlerin birikimi ile ortaya çıkar. Enfekte kolonilerde, yavrularda gelişim gecikmeleri ve ölümler artar. İşçi arı popülasyonu azalır ve iş gücü yetersizliğı meydana gelir. Koloni dayanıklılığı düşer; özellikle kışlama dönemi ve kaynak kıtlığı dönemlerinde

çökme riski yükselir²². *N. ceranae* enfeksiyonlarının patofizyolojisi, bu mikrosporidiyenin kronik ve sinsi bir şekilde kolonilerde yayılması nedeniyle özellikle tehlikelidir. Laboratuvar ve saha çalışmaları, spor yükü ile kolonilerin sağlık durumu arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir; yüksek spor yükü, enerji metabolizmasında belirgin düşüş, immun baskılanma ve davranış bozuklukları ile ilişkilidir¹⁷.

Bu patofizyolojik etkiler, kolonilerin uzun dönem hayatta kalma kapasitesini azaltmakta ve arıcılık üretiminde ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle, *N. ceranae*'ye karşı etkili ve güvenli önleyici tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, hem bal arısı sağlığı hem de tarımsal üretim açısından kritik bir gerekliliktir²³.

2.2Epidemiyolojik Eğilimler

Nosema ceranae, son yıllarda Batı bal arısı (*Apis mellifera*) popülasyonlarında hızlı bir şekilde baskın mikrosporidiyen tür hâline gelmiştir. Başlangıçta Asya kökenli bir parazit olan *N. ceranae*, 1990'lardan itibaren Avrupa ve Amerika kıtalarında yayılmaya başlamış, kısa sürede *N. apis*'in yerini alarak kolonilerde kronik enfeksiyonların başlıca nedeni olmuştur^{17,22}.

Epidemiyolojik çalışmalar, *N. ceranae* enfeksiyonlarının coğrafi dağılımının geniş olduğunu ve farklı iklim koşullarında sürdürülebilir olduğunu göstermektedir. Ilıman iklimlerde *N. ceranae*, yıl boyunca aktif kalabilmekte, kışlama dönemi dahil olmak üzere arı kolonilerini etkileyebilmektedir. Bu özellik, *N. apis*'in klasik enfeksiyon paterni ile karşılaştırıldığında, *N. ceranae*'yi daha agresif ve koloniler için daha riskli hâle getirmektedir²⁴.

Kronik enfeksiyonların sonuçları, kolonilerde “sessiz çöküş” olarak tanımlanan bir fenomen ile ilişkilidir. Sessiz koloni çöküşü, dışarıdan belirgin bir hastalık semptomu olmaksızın, kolonide işçi sayısının azalması, yavru gelişiminin bozulması ve kışlama başarısının düşmesi şeklinde kendini gösterir. Bu durum, arıcıların koloninin sağlık durumunu geç fark etmesine neden olmakta ve ekonomik kayıpları artırmaktadır²⁵(vanEngelsdorp et al., 2009). Moleküler epidemiyoloji çalışmaları, *N. ceranae*'nin genetik çeşitliliğini ve adaptasyon kapasitesini ortaya koymuştur. Farklı bölgelerde yapılan 18S rRNA ve ITS bölgesi analizleri, türün hızlı bir şekilde yeni konukçulara adapte olduğunu ve mevcut genetik varyasyonlar sayesinde farklı çevresel koşullara uyum sağladığını göstermektedir¹⁷. Bu genetik esneklik, *N. ceranae*'nin hızlı yayılmasını ve koloniler üzerinde sürekli baskı oluşturmalarını açıklamaktadır. Ayrıca, epidemiyolojik veriler, insan kaynaklı faktörlerin (örn. arıcılık taşımaları, koloni ticareti) ve çevresel streslerin (örn. pestisit kullanımı, beslenme bozukluğu, iklim değişikliği) *N. ceranae* yayılımını kolaylaştırdığını göstermektedir. Bu durum, hastalığın yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda ekolojik ve yönetimsel bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır²⁶.

Sonuç olarak, *N. ceranae*'nin hızlı yayılımı, kronik enfeksiyon oluşturma kapasitesi ve sessiz koloni çöküşüne yol açması, modern arıcılıkta ciddi bir tehdit unsuru olarak değerlendirilmekte ve etkili, sürdürülebilir kontrol stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır.

3. Fumagilin Tedavisinin Sınırlılıkları

Fumagilin, uzun yıllardır *Nosema* spp. enfeksiyonlarının kontrolünde en yaygın kullanılan antibiyotik olarak kabul edilmiştir. Etki mekanizması, mikrosporidiyen sporlarının çoğalmasını inhibe ederek kolonilerin sağlığının korunmasını sağlamaktır⁵²⁷. Bununla birlikte, fumagilin tedavisinin bir dizi önemli sınırlılığı ve potansiyel riski bulunmaktadır:

3.1.Bal ve Balmumunda Kalıntı Riski

Fumagilin uygulanan kolonilerde, ilacın bal ve balmumunda kalıntı bırakabileceği rapor edilmiştir. Bu durum, özellikle ticari bal üretimi ve insan tüketimi açısından ciddi bir risk oluşturur. Kalıntılar, gıda güvenliği standartlarını ihlal edebilir ve ürünlerin ihracatını engelleyebilir²⁸. Bu nedenle birçok ülke, fumagilin kullanımına sıkı sınırlamalar getirmiştir veya tamamen yasaklamıştır.

3.2.Yasal ve Düzenleyici Sınırlamalar

Avrupa Birliği ve bazı Amerika kıtası ülkelerinde fumagilin kullanımı ya yasaklanmış ya da sıkı denetim altında tutulmaktadır. Bu düzenleyici kısıtlamalar, arıcıların hastalık kontrolünde alternatif stratejiler geliştirmesini zorunlu kılmaktadır²⁹.

3.3.Direnç Gelişimi

Uzun süreli ve tekrarlayan fumagilin kullanımı, mikrosporidiyenlerde direnç gelişimine yol açabilir. Dirençli suşların ortaya çıkması, ilacın etkinliğini düşürerek kolonilerin korunmasını zorlaştırır ve epidemiyolojik kontrol stratejilerini olumsuz etkiler³⁰.

3.4.Bağırsak Mikrobiyotasının Bozulması

Fumagilin sadece hedef patojeni değil, koloninin bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebilir. Bu durum, arıların besin emilimini ve bağışıklık yanıtını olumsuz etkileyerek koloni sağlığını dolaylı yoldan bozabilir. Arıların bağırsak mikrobiyomu, patojenlere karşı doğal savunma mekanizmalarını destekler; bu dengenin bozulması, enfeksiyonlara karşı koloniyi daha hassas hâle getirebilir³¹³².

3.5.Uygulama Zorlukları

Fumagilin uygulaması, genellikle şeker şurubu veya besin pastası ile yapılır. Ancak ilacın homojen şekilde dağılması, düşük doz uygulaması veya yetersiz sürede tedavi edilmesi etkinliğini düşürebilir. Ayrıca, yanlış uygulama, koloniler üzerinde toksik etkilere yol açabilir¹¹³³.

Tüm bu sınırlamalar, doğal, güvenli ve sürdürülebilir alternatiflerin geliştirilmesini öncelikli hale getirmiştir. Bitkisel ekstraktlar, propolis ve diğer biyoaktif bileşikler, fumagilin tedavisine potansiyel alternatifler olarak araştırılmakta, hem etkin hem de insan ve çevre güvenliğini sağlayacak çözümler sunmaktadır^{12 34}.

4.1. Öne Çıkan Bitkisel Türler ve Etkinlikleri

Laboratuvar ve saha tarama çalışmalarında öne çıkan bitkisel türler ve biyoaktif bileşenleri şunlardır:

Annona squamosa: İçeriğindeki asetogenin türevleri, mikrosporidiyen sporlarının çoğalmasını engelleyerek yüksek inhibisyon sağlamaktadır. Asetogeninler, hücre içi enerji üretimini bozarak parazitin metabolik aktivitelerini kısıtlamaktadır.

Ocimum basilicum: Linalool ve öjenol bileşikleri, spore duvarı sentezini inhibe ederek parazitin çoğalmasını engeller. Ayrıca antioksidan etkisi ile arı bağışıklığını destekler.

Psidium guajava: Yüksek polifenol ve tanen içeriği, *N. ceranae*'nin enerji metabolizmasını bozmakta ve spor gelişimini engellemektedir. Bağışıklık ve antioksidan desteği ile koloni sağlığını korumaya yardımcı olur.

Syzygium jambos: Flavonoid zenginliği sayesinde oksidatif stresin düzenlenmesine ve bağışıklık modülasyonuna katkıda bulunur; parazitin çoğalmasını azaltır.

Karvakrol ve Timol içeren bitkisel ekstraktlar (örneğin *Origanum vulgare*, *Thymus vulgaris*):

Karvakrol: Mikrobiyal hücre zarını bozarak sporlara doğrudan toksik etki gösterir ve spor gelişimini engeller. Ayrıca, antibakteriyel ve antifungal özellikleri ile koloninin mikrobiyal dengesini korumaya yardımcı olur.

Timol: Spor metabolizmasını ve enerji üretimini bozarak *N. ceranae* çoğalmasını azaltır. Antioksidan etkileri ile arıların bağışıklık sistemini destekler ve koloninin direnç kapasitesini artırır³⁵³⁶.

Saha çalışmaları, söz konusu ekstraktların %2 w/v konsantrasyonunda 30 gün sonunda spore gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve 90. günün sonunda fumagilin tedavisi ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Karvakrol ve timol içeren ekstraktlar, özellikle doğal ve güvenli bir alternatif olarak dikkat çekmektedir^{13373839,40}.

4.2. Güvenlik ve Toksisite

Bitkisel ekstraktların *Nosema ceranae* kontrolündeki etkinliği kadar, arılara yönelik güvenlik ve toksisite profili de büyük önem taşımaktadır. Laboratuvar kafes denemeleri, bireysel arı düzeyinde ekstraktların kısa süreli toksik etkilerini

değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda, bazı bitkisel ekstraktlar özellikle yüksek konsantrasyonlarda (%5 w/v ve üzeri) işçi arılarda mortaliteyi artırmıştır. Bu mortalite, ekstraktların içerdiği fenolik bileşikler, karvakrol, timol ve diğer terpenoidlerin hücresel düzeyde metabolizmayı bozması, oksidatif stres oluşturmaları ve enerji üretimini inhibe etmesi ile ilişkilendirilmektedir³⁵⁴¹.

Buna karşın, saha koşullarında yapılan koloni düzeyindeki uygulamalarda, aynı ekstraktların güvenli olduğu gözlenmiştir. Koloni yapısı ve sosyal homeostaz, bireysel arılarda görülen toksik etkiyi dengeleyebilmekte ve koloninin genel işlevselliğini korumaktadır. Özellikle yavru bakımı, besin toplama ve koloniyi savunma görevlerinde belirgin bir bozulma gözlenmemiştir³⁵. Bu durum, laboratuvar kafes denemeleri ile saha uygulamaları arasında belirgin bir fark olduğunu ve kolonilerin toplu sosyal davranışlarının toksisiteyi azaltıcı bir rol oynadığını göstermektedir.

Güvenlik ve toksisite değerlendirmelerinde dikkate alınması gereken başlıca faktörler şunlardır:

Doz ve Konsantrasyon: Toksisite büyük ölçüde ekstraktın konsantrasyonuna bağlıdır. Laboratuvar çalışmalarında yüksek konsantrasyonlar bireysel arılarda ölüm oranını artırırken, %1–2 w/v konsantrasyonları güvenli kabul edilmiştir¹⁰⁴².

Maruz Kalma Süresi: Kısa süreli veya tek seferlik uygulamalar genellikle tolere edilirken, uzun süreli veya sürekli yüksek doz uygulamaları bireysel arı sağlığını olumsuz etkileyebilir.

Koloni Düzeyi Koruma Mekanizmaları: Arı kolonilerinde sosyal homeostaz ve görev paylaşımı, stres altındaki bireylerin etkilerini azaltır. Bu mekanizma, koloninin genel sağlığını ve işlevselliğini korur.

Biyoaktif İçerik Profili: Karvakrol, timol, linalool, öjenol ve flavonoidlerin kombinasyonu hem antimikrosporidiyen etkinliği hem de potansiyel toksisiteyi belirler. Bu nedenle ekstrakt formülasyonlarının dikkatli bir şekilde optimize edilmesi gerekmektedir⁴³.

Çevresel ve Beslenme Faktörleri: Koloni sağlığı, sadece ekstraktın toksisite profilinden değil, aynı zamanda çevresel stres faktörleri, besin kaynaklarının yeterliliği ve iklim koşullarından da etkilenir. Bu nedenle saha denemeleri laboratuvar bulgularından farklı sonuçlar verebilir¹⁶⁴⁴.

Sonuç olarak, laboratuvar kafes denemeleri, ekstraktların bireysel düzeyde potansiyel toksisitesini ortaya koyarken, koloni düzeyindeki saha uygulamaları bitkisel ekstraktların güvenli bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, doğal biyoaktif ajanların hem etkin hem de sürdürülebilir bir şekilde *N. ceranae* kontrolünde kullanılabileceğini desteklemektedir.

5. Bitkisel Ekstraktların Etki Mekanizmaları

Bitkisel ekstraktlar, özellikle fenolik bileşikler, terpenler ve flavonoidler gibi biyolojik olarak aktif metabolitler açısından zengin olduklarından, mikrobiyal patojenler üzerinde çok yönlü etki mekanizmaları gösterirler. Bu mekanizmalar, klasik antibiyotiklerin spesifik hedeflerine kıyasla daha geniş bir etki spektrumu sunmakta ve dolayısıyla direnç gelişme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır⁸.

Spore duvarı sentezinin inhibisyonu: Bazı bitkisel bileşikler, spor oluşturan bakterilerde spor duvarı ve zar yapısının sentezini hedef alır. Hücresel yapının bozulması, sporların hayatta kalma ve persistans yeteneğini azaltarak enfeksiyonun yayılmasını engeller. Bu mekanizma, antibiyotiklerden farklı olarak, metabolik süreçler yerine doğrudan fiziksel ve yapısal hedeflere odaklanır⁴⁵.

Enerji metabolizmasının bozulması: Bitkisel ekstraktlar, bakteriyel hücrelerde enerji üretimi ve metabolik yollar üzerinde inhibe edici etkiler gösterebilir. Özellikle solunum zinciri enzimlerinin veya ATP üretiminde rol oynayan proteinlerin işlevinin engellenmesi, hücre metabolizmasının bozulmasına ve sonuç olarak hücresel büyüme ile çoğalmanın azalmasına neden olur⁴⁶.

Bağırsak epiteline yapışmanın engellenmesi: Birçok patojenik bakteri, konak hücrelere tutunarak kolonizasyon ve enfeksiyon başlatır. Bitkisel ekstraktlar, mikrobiyal yüzey proteinlerini veya konak hücre reseptörlerini modüle ederek yapışmayı engeller. Bu, patojenlerin bağırsakta tutunmasını ve çoğalmasını önler, aynı zamanda bağışıklık sisteminin enfeksiyonu kontrol etmesine olanak tanır⁴⁷.

Arı bağışıklık sisteminin uyarılması: Bazı bitkisel bileşikler, konak organizmanın bağışıklık yanıtını doğrudan uyaran immünomodülatör özellikler taşır. Arılarda, fenolik ve terpenoid içerikli ekstraktlar hem hücresel hem de humoral bağışıklık yanıtını güçlendirerek patojenlere karşı direnç oluşturur. Bu mekanizma, doğrudan patojeni hedef almak yerine konak savunmasını artırdığı için antibiyotik direnç gelişimini daha da azaltır⁴⁸.

Genel olarak, bitkisel ekstraktların çok hedefli etki mekanizmaları, hem patojenin hayatta kalmasını zorlaştırmakta hem de konak organizmanın doğal savunma sistemini güçlendirmektedir. Bu özellikler, geleneksel antibiyotik tedavilerinin aksine, uzun vadede direnç oluşumunu sınırlayan sürdürülebilir bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

5. Bitkisel Ekstraktların Etki Mekanizmaları

Bitkisel ekstraktlar, *Nosema ceranae* enfeksiyonlarını kontrol etmekte birden fazla moleküler ve hücresel mekanizma üzerinden etki göstermektedir. Bu mekanizmalar, klasik antibiyotiklerin tek hedefli etkisinden farklı olarak patojene karşı çok yönlü bir baskı oluşturur ve direnç gelişme riskini azaltır³⁵³⁶.

5.1.Spore Duvarı Sentezinin İnhibisyonu

Mikrosporidienlerin spore duvarı, parazitin bağırsak epiteline yapışması ve kolonizasyonunda kritik rol oynar. Karvakrol, timol, linalool ve öjenol gibi bitkisel bileşikler, spore duvarı sentezini inhibe ederek sporların olgunlaşmasını ve çoğalmasını engeller. Bu mekanizma, özellikle erken enfeksiyon aşamalarında patojen yükünü azaltmada etkilidir. Spore duvarının zayıflaması, bağırsak mukozasına yapışmayı ve epitel hücrelerinde kolonizasyonu sınırlar¹²¹⁰.

5.2.Enerji Metabolizmasının Bozulması

Bazı ekstrakt bileşenleri, mikrosporidienlerin enerji metabolizmasını doğrudan hedef alır. Asetojenler, polifenoller ve tanenler, parazitin ATP üretimini ve mitokondriyal işlevlerini bozar. Enerji eksikliği, spor bölünmesini ve çoğalmayı azaltır, böylece enfeksiyonun ilerlemesini sınırlayan önemli bir mekanizma sağlanır⁴⁷.

5.3.Bağırsak Epiteline Yapışmanın Engellenmesi

Polifenoller, flavonoidler ve bazı terpenoidler, spor yüzey proteinleri ile epitel hücre reseptörleri arasındaki etkileşimleri inhibe ederek patojenin bağırsak epiteline tutunmasını engeller. Bu durum, kolonide kronik enfeksiyonların oluşmasını önler ve arıların besin emilimini korur¹⁰⁴⁷.

5.4.Arı Bağışıklık Sisteminin Uyarılması

Bitkisel ekstraktlar, sadece patojene doğrudan etki etmekle kalmaz; aynı zamanda arının bağışıklık yanıtını modüle eder. Karvakrol, timol, flavonoidler ve polifenoller, humoral ve hücresel bağışıklık mekanizmalarını aktive ederek arının enfeksiyona karşı direncini artırır. Bu bağışıklık uyarımı, koloninin genel sağlığını ve dayanıklılığını destekler⁴⁹.

5.5.Direnç Gelişiminin Azaltılması

Bitkisel ekstraktların çok hedefli etki mekanizmaları, klasik antibiyotiklerin aksine tek bir molekül yolunu hedef almadığı için direnç oluşum riskini azaltır. Bu durum, uzun vadeli ve sürdürülebilir *N. ceranae* kontrol stratejileri için önemli bir avantaj sağlar⁵⁰.

Sonuç olarak, bitkisel ekstraktlar, spore duvarı sentezi inhibisyonu, enerji metabolizması bozulması, bağırsak epiteline yapışmanın engellenmesi ve bağışıklık uyarımı gibi çoklu mekanizmalarla *N. ceranae* kontrolünde etkili ve güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

6. Formülasyon ve Uygulama Önerileri

Bitkisel ekstraktların *Nosema ceranae* kontrolünde etkinliği, yalnızca biyolojik aktivitesine değil, aynı zamanda uygun formülasyon ve uygulanma yöntemine de bağlıdır. Etkin ve güvenli bir formülasyon, hem arı kolonilerinin sağlığını korur hem de patojen yükünü önemli ölçüde azaltır.

6.1 Etkin Konsantrasyon ve Dozaj

Saha çalışmaları, kolonilerde %2 w/v konsantrasyonunda bitkisel ekstrakt kullanımının spore sayısını anlamlı derecede azalttığını göstermektedir. Bu konsantrasyon, laboratuvar kafes denemelerinde yüksek dozlarda görülen mortaliteyi önlerken, koloni düzeyinde etkinliği korumaktadır. Uygulama sırasında aşırı yüksek konsantrasyonlardan kaçınmak, bireysel arılarda toksisite riskini azaltır¹³.

6.2 Uygulama Yöntemleri

Bitkisel ekstraktlar arılara farklı yollarla verilebilir:

Şeker Şurubu: %50–60 şeker çözeltisine karıştırılarak ad libitum besleme ile uygulanabilir. Bu yöntem, özellikle kışlama öncesi veya enfeksiyon riski yüksek dönemlerde etkilidir. Ancak basit şekerin nosema tarafından da kullanıldığını unutmamak gerekir. Alternatif olarak kompleks şeker kaynaklarıyla sadece arıyı besleme yolu seçilmelidir⁵¹.

Protein Pastası: Polen veya soya unu gibi protein kaynakları ile karıştırılan ekstraktlar, hem işçi arıların beslenmesini destekler hem de bağışıklık sistemini güçlendirir⁵².

Polen Katkılı Yemler: Ekstraktın polen ile kombinasyonu, antimikrosporidiyen etkiyi artırmakta ve koloninin beslenme dengesini korumaktadır⁵³.

Uygulama yöntemi, mevsimsel koşullar, koloninin büyüklüğü ve mevcut besin kaynaklarına göre optimize edilmelidir.

6.3 Stabilite ve Kalite Kontrol

Bitkisel ekstraktların formülasyonu sırasında stabilite ve kalite kontrol kritik öneme sahiptir. Aktif bileşiklerin bozulmaması ve biyoyararlılığın korunması için ekstraktlar uygun sıcaklıkta ve karanlıkta depolanmalı, raf ömrü boyunca periyodik kalite kontrolleri yapılmalıdır. Ayrıca, formülasyonun homojenliği ve bileşenlerin doğru konsantrasyonu sağlanmalıdır⁵⁴.

6.4 Bal ve Balmumunda Kalıntı Riski

Bitkisel ekstraktlar fumagilin gibi antibiyotiklere kıyasla düşük kalıntı riski taşımaktadır. Ancak, bal ve balmumunda potansiyel birikim riskine karşı periyodik analizler yapılması önemlidir. Bu analizler, hem tüketici güvenliğini sağlamak hem de ticari bal üretiminde kalite standardını korumak açısından gereklidir⁵⁵.

6.5 Sürdürülebilir Kullanım ve Optimizasyon

Bitkisel ekstraktların formülasyonu, aktif bileşiklerin dengesini, dozajı ve uygulama sıklığını optimize ederek kolonilerde uzun vadeli etkinliği sağlar.

Karvakrol, timol, flavonoid ve polifenol içeriklerinin dengeli kombinasyonu, hem antimikrosporidiyen etkiyi artırır hem de arı sağlığını korur. Bu yaklaşım, antibiyotik kullanımını azaltarak çevresel ve gıda güvenliği risklerini minimize eder²⁷.

7. Gelecek Araştırma Alanları

Bitkisel ekstraktların *Nosema ceranae* kontrolünde etkinliği ile ilgili mevcut çalışmalar, gelecekteki araştırmalara yönelik birçok potansiyel alan sunmaktadır. Bu alanlar, hem biyolojik etkinliği artırmayı hem de uygulama güvenliğini optimize etmeyi hedeflemektedir.

7.1 Nanoformülasyonlar

Bitkisel ekstraktların nanoformülasyonları, stabiliteyi artırmak ve kontrollü salım sağlamak için önemli bir araştırma alanıdır. Nanopartikül taşıyıcı sistemler, aktif bileşiklerin gastrointestinal sistemde bozulmasını önler ve hedef bölgede daha etkili bir konsantrasyon sağlar. Bu yaklaşım, hem etkinliği artırır hem de uzun süreli uygulamalarda toksisite riskini azaltır. Nanoformülasyonlar ayrıca, ekstraktların suda çözünürlüğünü artırarak koloni düzeyinde daha homojen bir dağılım sağlar⁵⁶.

7.2 Sinerjik Formülasyonlar

Bitkisel ekstraktlar, propolis veya polen kaynaklı biyoaktif bileşiklerle kombin edilerek sinerjik etkiler oluşturabilir. Bu tür kombinasyonlar, spore gelişimini daha etkin şekilde inhibe edebilir ve arı bağışıklığını destekleyebilir. Ayrıca, sinerjik formülasyonlar, düşük konsantrasyonlarda bile yüksek antimikrosporidiyen etki sağlayarak kalıntı riskini azaltabilir ve sürdürülebilir kontrol stratejileri sunar^{57,58,59,60}.

7.3 Uzun Dönem Saha Çalışmaları

Gelecekteki çalışmalar, bitkisel ekstraktların mevsimsel ve iklimsel değişiklikler altındaki etkinliğini değerlendirmek üzere uzun dönem saha denemeleri içermelidir. Koloni sağlığı, spore yükü ve bal verimi gibi parametrelerin yıllık döngü boyunca izlenmesi, optimal uygulama zamanları ve dozlarının belirlenmesine olanak sağlar. Ayrıca, çevresel stres faktörlerinin (sıcaklık, nem, pestisit maruziyeti) ekstrakt etkinliği üzerindeki etkileri de incelenmelidir⁶¹.

7.4 Moleküler Mekanizma Çalışmaları

Bitkisel ekstraktların etkilerinin genetik ve metabolik düzeyde anlaşılması, antimikrosporidiyen mekanizmaların daha derinlemesine çözümlenmesini sağlar. Gelecekteki araştırmalar, ekstrakt bileşenlerinin spor duvarı sentezi, enerji metabolizması, bağırsak epitel tutunması ve arı bağışıklık yanıtını nasıl modüle

ettiğini moleküler düzeyde incelemelidir. Bu çalışmalar, hedefe yönelik ve daha etkili formülasyonların geliştirilmesine zemin hazırlar.

7.5 Sürdürülebilir ve Entegre Yaklaşımlar

Bitkisel ekstraktlar, nanoformülasyonlar ve sinerjik bileşiklerin birlikte kullanımı, entegre ve sürdürülebilir Nosema kontrol stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu yaklaşımlar, antibiyotik kullanımını azaltırken, kolonilerin uzun dönem sağlığını ve çevresel sürdürülebilirliği destekler.

8. Arıcılar İçin Pratik Öneriler

Bitkisel ekstraktların Nosema ceranae kontrolünde etkin bir şekilde kullanılabilmesi için arıcıların uygulama sürecinde dikkat etmesi gereken bazı pratik hususlar bulunmaktadır. Bu önlemler, hem koloni sağlığını korumak hem de tedavi etkinliğini artırmak açısından önemlidir.

8.1 Enfeksiyon Doğrulaması ve Spore Sayımı

Uygulamaya başlamadan önce, koloniye özgü Nosema yükünün belirlenmesi gerekmektedir. Spore sayımı, mikroskopik analiz veya PCR tabanlı yöntemlerle yapılabilir. Bu değerlendirme, gereksiz uygulamalardan kaçınmayı sağlar ve tedavi etkinliğinin ölçülmesine olanak tanır. Düzenli spore sayımı, sezon boyunca enfeksiyon seviyelerinin izlenmesini ve müdahale zamanının optimize edilmesini mümkün kılar⁵⁶⁰.

8.2 Uygulama Zamanı ve Besin Kaynakları

Bitkisel ekstraktların uygulanması, koloni için besin kaynaklarının bol olduğu dönemlerde yapılmalıdır. Örneğin, nektar ve polen açısından zengin ilkbahar ve yaz dönemleri, arıların beslenme kapasitesinin yüksek olduğu ve ekstraktları etkin şekilde tüketebileceği zamanlardır. Besin yetersizliği veya stresli dönemlerde uygulama, koloninin enerji dengesini bozarak olumsuz sonuçlara yol açabilir²⁷.

8.3 Koloni Sağlığı ve Verim Takibi

Uygulama sırasında ve sonrasında kolonilerin sağlık durumu ve verimi sürekli olarak izlenmelidir. Yavruların gelişimi, işçi popülasyonu, bal ve polen depoları gibi parametreler takip edilerek, ekstraktın hem etkinliği hem de güvenliği değerlendirilebilir. Düzenli izleme, uzun dönem etkilerin anlaşılmasını ve gerekirse uygulama protokolünün revize edilmesini sağlar⁶²⁶³.

8.4 Dozaj Kontrolü ve Çapraz Maruziyetin Önlenmesi

Doz aşımı, bireysel arılarda toksisiteye ve koloniler arası olumsuz etkilere yol açabilir. Bu nedenle, ekstrakt uygulamalarında doğru konsantrasyonun (%2 w/v) kullanılması ve dağıtımın homojen olması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, birden fazla kolonide aynı alan içinde uygulama yapılacaksa, koloniler arası ekstrakt

geçışı ve çapraz maruziyet önlenmelidir. Bu, koloniler arası bulaşma riskini azaltır ve kontrollü bir tedavi ortamı sağlar¹³⁶⁴.

8.5 Eğitim ve Kayıt Tutma

Arıcıların, bitkisel ekstrakt uygulamalarının prosedürleri ve güvenlik önlemleri konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Her uygulama kaydedilmeli; doz, tarih, koloniler ve gözlenen etkiler belgelenmelidir. Bu uygulama, hem bilimsel veri toplamak hem de uygulama protokolünün optimize edilmesine yardımcı olur⁶⁵²⁷.

8.6 Sürdürülebilir ve Entegre Yaklaşım

Bitkisel ekstraktların kullanımı, entegre koloni yönetimi programının bir parçası olmalıdır. Hastalık kontrolü, beslenme stratejileri, hijyen ve çevresel stres faktörleri ile birlikte planlandığında, kolonilerin sağlığı ve verimliliği uzun vadede korunabilir⁶⁶.

9. Sınırlılıklar ve Riskler

Bitkisel ekstraktların *Nosema ceranae* enfeksiyonlarında kullanımı birçok avantaj sunsa da, bu yaklaşımın bazı sınırlılıkları ve potansiyel riskleri vardır. Bu risklerin doğru şekilde anlaşılması, uygulamaların güvenli ve etkili bir şekilde yürütülmesini sağlar.

9.1 Laboratuvar Toksisitesi ve Koloni Düzeyinde Doğrulama

Laboratuvar kafes denemelerinde bazı bitkisel ekstraktlar yüksek mortaliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle, laboratuvar sonuçları doğrudan saha uygulamalarına yansıtılmamalıdır. Koloni düzeyinde saha testleri, ekstraktların gerçek koşullar altında güvenli ve etkili olup olmadığını doğrulamak için zorunludur. Laboratuvar bulgularının saha doğrulaması, koloninin enerji dengesini, davranışlarını ve verimliliğini güvence altına almak açısından kritik öneme sahiptir³⁵.

9.2 Kompozisyonun Değişkenliği ve Kalite Kontrol Gerekliliği

Bitkisel ekstraktların kimyasal bileşenleri, yetiştiği coğrafya, iklim, hasat zamanı ve ekstraksiyon yöntemi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum, ekstraktın antimikrosporidijen etkinliğinde dalgalanmalara yol açabilir. Bu nedenle, her üretim partisinin kalite kontrolünün yapılması, aktif bileşenlerin standardizasyonu ve biyoyararlılığın doğrulanması gereklidir. Ayrıca, uzun süreli depolama sırasında bileşenlerin stabilitesinin korunması için uygun saklama koşulları sağlanmalıdır⁶⁷.

9.3 Etki Hızı ve Koloni Yönetimi

Doğal ajanlar, fumagilin gibi antibiyotiklere kıyasla genellikle daha yavaş etki gösterir. Bu durum, enfeksiyon yükünün yüksek olduğu kolonilerde başlangıçta yeterli kontrol sağlanamamasına yol açabilir. Bitkisel ekstraktların etkinliği, iyi

bir koloni yönetimi ile desteklenmelidir; yeterli beslenme, hijyen, yavru bakımı ve stres faktörlerinin minimize edilmesi, tedavi başarısını artırır¹⁰.

9.4 Uygulama Hataları ve Çevresel Faktörler

Doz aşımı, homojen olmayan dağıtım veya koloniler arası ekstrakt geçişi, arı sağlığını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, çevresel stres faktörleri (aşırı sıcaklık, soğuk, nem, pestisit maruziyeti) ekstrakt etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle uygulama protokollerinin standartlaştırılması ve saha koşullarının dikkatle izlenmesi gereklidir⁶⁸.

9.5 Sürdürülebilir Kullanım ve Uzun Vadeli Etkiler

Bitkisel ekstraktların uzun vadeli etkileri henüz tam olarak belgelenmemiştir. Sürekli kullanımda koloniler üzerinde olumsuz yan etkilerin olup olmadığını belirlemek için periyodik izleme çalışmaları yapılmalıdır. Bu, hem sürdürülebilir kullanım stratejilerinin geliştirilmesini sağlar hem de kolonilerin genel sağlığını korur⁶⁹.

10. Sonuç

Bitkisel ekstraktlar, *Nosema ceranae* enfeksiyonlarının kontrolünde antibiyotik dışı, sürdürülebilir ve çevre dostu bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Laboratuvar ve saha çalışmaları, bu ekstraktların spore yükünü önemli ölçüde azalttığını ve kolonilerin genel sağlığını koruduğunu göstermiştir. Özellikle %2 w/v konsantrasyonunda uygulanan ekstraktlar, spore gelişimini inhibe ederek enfeksiyonun yayılmasını sınırlandırmıştır ve fumagilin ile kıyaslanabilir etki sağlamıştır⁷⁰.

Bununla birlikte, bitkisel ekstraktların etkinliğinin uzun dönemde ve farklı çevresel koşullarda doğrulanması gerekmektedir. Kompozisyon değişkenliği, depolama koşulları, mevsimsel ve iklimsel faktörler, ekstraktın biyoyararlılığı ve koloniler üzerindeki etkisini belirleyen önemli unsurlardır. Bu nedenle standardizasyon ve kalite kontrol, hem saha uygulamalarında tutarlılığı sağlamak hem de arı sağlığını korumak açısından kritik öneme sahiptir²⁷.

Gelecek araştırmalar, nanoformülasyonlar, sinerjik ekstrakt kombinasyonları ve moleküler mekanizma çalışmaları aracılığıyla etkinliği ve uygulama güvenliğini artırabilir. Uzun dönem saha çalışmaları, mevsimsel ve iklimsel değişkenlerin ekstrakt etkinliği üzerindeki etkilerini ortaya koyarak optimal uygulama stratejilerini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Bitkisel ekstraktların entegre koloni yönetimi programlarına dahil edilmesi, antibiyotik kullanımını azaltarak bal ve balmumunda kalıntı riskini minimuma indirir ve tüketici güvenliğini artırır. Aynı zamanda kolonilerin bağışıklık kapasitesini destekler, enerji metabolizmasını korur ve kronik enfeksiyonların yol açtığı üretim kayıplarını azaltır.

Sonuç olarak, bitkisel ekstraktlar, *N. ceranae* enfeksiyonlarına karşı güvenli, evre dostu ve sürdürülebilir bir çözüm sunmakta; standardizasyon, saha doğrulaması ve uzun dönem izleme ile entegre edildiğinde, modern arıcılık uygulamaları için uygulanabilir ve etkili bir strateji oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Aizen MA, Harder LD. The Global Stock of Domesticated Honey Bees Is Growing Slower Than Agricultural Demand for Pollination. *Curr Biol.* 2009;19(11):915-918. doi:10.1016/j.cub.2009.03.071
2. Dosch C, Manigk A, Streicher T, Tehel A, Paxton RJ, Tragust S. The gut microbiota can provide viral tolerance in the honey bee. *Microorganisms.* 2021;9(4). doi:10.3390/MICROORGANISMS9040871
3. Motta EVS, Powell JE, Leonard SP, Moran NA. Prospects for probiotics in social bees. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2022;377(1853). doi:10.1098/RSTB.2021.0156
4. Formato G, Rivera-Gomis J, Bubnic J, et al. Nosemosis Prevention and Control. *Appl Sci.* 2022;12(2). doi:10.3390/APP12020783
5. Klassen SS, Vanblyderveen W, Eccles L, et al. Nosema ceranae infections in honey bees (*Apis mellifera*) treated with pre/probiotics and impacts on colonies in the field. *Vet Sci.* 2021;8(6). doi:10.3390/VETSCI8060107
6. Mazur ED, Gajda AM. Nosemosis in Honeybees: A Review Guide on Biology and Diagnostic Methods. *Appl Sci.* 2022;12(12). doi:10.3390/APP12125890
7. Suwannapong G, Maksong S, Phainchajoen M, Benbow ME, Mayack C. Survival and health improvement of Nosema infected *Apis florea* (Hymenoptera: Apidae) bees after treatment with propolis extract. *J Asia Pac Entomol.* 2018;21(2):437-444. doi:10.1016/J.ASPEN.2018.02.006
8. Martín-Hernández R, Botías C, Barrios L, et al. Comparison of the energetic stress associated with experimental Nosema ceranae and Nosema apis infection of honeybees (*Apis mellifera*). *Parasitol Res.* 2011;109(3):605-612. doi:10.1007/S00436-011-2292-9
9. Saelao P, Borba RS, Ricigliano V, Spivak M, Simone-Finstrom M. Honeybee microbiome is stabilized in the presence of propolis. *Biol Lett.* 2020;16(5). doi:10.1098/RSBL.2020.0003
10. Chaimeanee V, Kasem A, Nuanjohn T, et al. Natural extracts as potential control agents for Nosema ceranae infection in honeybees, *Apis mellifera*. *J Invertebr Pathol.* 2021;186. doi:10.1016/j.jip.2021.107688
11. Porrini MP, Audisio MC, Sabaté DC, et al. Effect of bacterial metabolites on microsporidian Nosema ceranae and on its host *Apis mellifera*. *Parasitol Res.* 2010;107(2):381-388. doi:10.1007/S00436-010-1875-1
12. Cox-Foster DL, Conlan S, Holmes EC, et al. A metagenomic survey of microbes in honey bee colony collapse disorder. *Science (80-).* 2007;318(5848):283-287. doi:10.1126/SCIENCE.1146498

13. Garrido PM, Porrini MP, Alberoni D, et al. Beneficial Bacteria and Plant Extracts Promote Honey Bee Health and Reduce *Nosema ceranae* Infection. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024;16(1):259-274. doi:10.1007/S12602-022-10025-7
14. Bahreini R, Nasr M, Docherty C, de Herdt O, Feindel D, Muirhead S. In Vivo Inhibitory Assessment of Potential Antifungal Agents on *Nosema ceranae* Proliferation in Honey Bees. *Pathogens*. 2022;11(11). doi:10.3390/PATHOGENS11111375
15. Keeling PJ, Fast NM. MICROSPORIDIA: Biology and Evolution of Highly Reduced Intracellular Parasites. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:93-116. doi:10.1146/annurev.micro.56.012302.160854
16. Fries I. *Nosema ceranae* in European honey bees (*Apis mellifera*). Published online 2009. doi:10.1016/j.jip.2009.06.017
17. Klee J, Besana AM, Genersch E, et al. Widespread dispersal of the microsporidian *Nosema ceranae*, an emergent pathogen of the western honey bee, *Apis mellifera*. *J Invertebr Pathol*. 2007;96(1):1-10. doi:10.1016/J.JIP.2007.02.014
18. Mura A, Pusceddu M, Theodorou P, et al. Propolis consumption reduces *Nosema ceranae* infection of European honey bees (*Apis mellifera*). *Insects*. 2020;11(2). doi:10.3390/INSECTS11020124
19. Mayack C, Naug D. Energetic stress in the honeybee *Apis mellifera* from *Nosema ceranae* infection. *J Invertebr Pathol*. 2009;100(3):185-188. doi:10.1016/j.jip.2008.12.001
20. Antúnez K, Mendoza Y, Santos E, Invernizzi C. Differential expression of vitellogenin in honey bees (*Apis mellifera*) with different degrees of *Nosema ceranae* infection. *J Apic Res*. 2013;52(5):227-234. doi:10.3896/IBRA.1.52.5.09
21. Smart MD, Sheppard WS. *Nosema ceranae* in age cohorts of the western honey bee (*Apis mellifera*). *J Invertebr Pathol*. 2012;109(1):148-151. doi:10.1016/J.JIP.2011.09.009
22. Paxton RJ, Klee J, Korpela S, Fries I. *Nosema ceranae* has infected *Apis mellifera* in Europe since at least 1998 and may be more virulent than *Nosema apis*. *Apidologie*. 2007;38(6):558-565. doi:10.1051/APIDO:2007037
23. Duguet J, Zuñiga F, Martínez J. Antifungal activity of “HO21-F”, a formulation based on *Olea europaea* plant extract, in honey bees infected with *Nosema ceranae*. *J Invertebr Pathol*. 2022;193. doi:10.1016/j.jip.2022.107801

24. Van Der Zee R, Pisa L, Andonov S, et al. Managed honey bee colony losses in Canada, China, Europe, Israel and Turkey, for the winters of 2008-9 and 2009-10. *J Apic Res.* 2012;51(1):100-114. doi:10.3896/IBRA.1.51.1.12
25. vanEngelsdorp D, Evans JD, Saegerman C, et al. Colony collapse disorder: a descriptive study. *PLoS One.* 2009;4(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0006481
26. Chen X, Wang S, Xu Y, et al. Protective potential of Chinese herbal extracts against microsporidian *Nosema ceranae*, an emergent pathogen of western honey bees, *Apis mellifera* L. *J Asia Pac Entomol.* 2021;24(1):502-512. doi:10.1016/J.ASPEN.2019.08.006
27. Iorizzo M, Letizia F, Ganassi S, et al. Recent Advances in the Biocontrol of Nosemosis in Honey Bees (*Apis mellifera* L.). *J Fungi.* 2022;8(5). doi:10.3390/JOF8050424
28. Huang WF, Solter LF, Yau PM, Imai BS. *Nosema ceranae* Escapes Fumagillin Control in Honey Bees. *PLoS Pathog.* 2013;9(3). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1003185
29. Forsgren E, Fries I. Comparative virulence of *Nosema ceranae* and *Nosema apis* in individual European honey bees. *Vet Parasitol.* 2010;170(3-4):212-217. doi:10.1016/J.VETPAR.2010.02.010
30. Huang WF, Solter LF, Yau PM, Imai BS. *Nosema ceranae* escapes fumagillin control in honey bees. *PLoS Pathog.* 2013;9(3). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1003185
31. Baffoni L, Gaggia F, Alberoni D, et al. Effect of dietary supplementation of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains in *Apis mellifera* L. against *Nosema ceranae*. *Benef Microbes.* 2016;7(1):45-51. doi:10.3920/BM2015.0085
32. El Khoury S, Rousseau A, Lecoeur A, et al. Deleterious interaction between honeybees (*Apis mellifera*) and its microsporidian intracellular parasite *Nosema ceranae* was mitigated by administering either endogenous or allochthonous gut microbiota strains. *Front Ecol Evol.* 2018;6(MAY). doi:10.3389/FEVO.2018.00058
33. Van Den Heever JP, Thompson TS, Curtis JM, Ibrahim A, Pernal SF. Fumagillin: An overview of recent scientific advances and their significance for apiculture. *J Agric Food Chem.* 2014;62(13):2728-2737. doi:10.1021/jf4055374
34. Martin Ewert A, Simone-Finstrom M, Read Q, Husseneder C, Ricigliano V. Effects of ingested essential oils and propolis extracts on honey bee (Hymenoptera: Apidae) health and gut microbiota. *J Insect Sci.* 2023;23(6). doi:10.1093/JISESA/IEAD087

35. Requier F, Leyton MS, Morales CL, et al. First large-scale study reveals important losses of managed honey bee and stingless bee colonies in Latin America. *Sci Reports* 2024 141. 2024;14(1):10079-. doi:10.1038/s41598-024-59513-6
36. Branchiccela B, Castelli L, Corona M, et al. Impact of nutritional stress on the honeybee colony health. *Sci Reports* 2019 91. 2019;9(1):10156-. doi:10.1038/s41598-019-46453-9
37. Alippi AM, Ringuelet JA, Cerimele EL, Re MS, Henning CP. Antimicrobial activity of some essential oils against *Paenibacillus* larvae, the causal agent of American Foulbrood Disease. *J Herbs, Spices Med Plants*. 1996;4(2):9-16. doi:10.1300/J044V04N02_03
38. Alberoni D, Baffoni L, Braglia C, Gaggia F, Di Gioia D. Honeybees exposure to natural feed additives: How is the gut microbiota affected? *Microorganisms*. 2021;9(5). doi:10.3390/MICROORGANISMS9051009
39. Wiese N, Fischer J, Heidler J, Lewkowski O, Degenhardt J, Erler S. The terpenes of leaves, pollen, and nectar of thyme (*Thymus vulgaris*) inhibit growth of bee disease-associated microbes. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/S41598-018-32849-6
40. Kloucek P, Smid J, Flesar J, et al. In vitro inhibitory activity of essential oil vapors against *Ascosphaera apis*. *Nat Prod Commun*. 2012;7(2):253-256. doi:10.1177/1934578X1200700237
41. Parrella P, Elikan AB, Snow JW. Pathogen- and host-directed pharmacologic strategies for control of *Vairimorpha* (*Nosema*) spp. infection in honey bees. *J Eukaryot Microbiol*. 2024;71(5). doi:10.1111/jeu.13026
42. Jamshidi-Kia F, Lorigooini Z, Amini-Khoei H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *J Herbmed Pharmacol*. 2017;7(1):1-7. doi:10.15171/JHP.2018.01
43. Fazmiya MJA, Sultana A, Rahman K, et al. Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of *Cinnamomum camphora* Linn. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/9354555
44. Smutin D, Lebedev E, Selitskiy M, Panyushev N, Adonin L. Micro"bee"ota: Honey Bee Normal Microbiota as a Part of Superorganism. *Microorganisms*. 2022;10(12). doi:10.3390/MICROORGANISMS10122359
45. Awasthi PK, Dixit SC. Chemical Compositions of *Ocimum sanctum* Shyama and *Ocimum sanctum* Rama Oils from the Plains of Northern India. *J Essent Oil-Bearing Plants*. 2007;10(4):292-296. doi:10.1080/0972060X.2007.10643557

46. Arismendi N, Vargas M, López MD, Barría Y, Zapata N. Promising antimicrobial activity against the honey bee parasite *Nosema ceranae* by methanolic extracts from Chilean native plants and propolis. *J Apic Res.* 2018;57(4):522-535. doi:10.1080/00218839.2018.1453006
47. Chaimanee V, Warrit N, Boonmee T, Pettis JS. Acaricidal activity of essential oils for the control of honeybee (*Apis mellifera*) mites *Tropilaelaps mercedesae* under laboratory and colony conditions. *Apidologie.* 2021;52(3):561-575. doi:10.1007/S13592-021-00843-Z
48. Skowronek P, Wójcik Ł, Strachecka A. Cannabis extract has a positive–immunostimulating effect through proteolytic system and metabolic compounds of honey bee (*Apis mellifera*) workers. *Animals.* 2021;11(8). doi:10.3390/ANI11082190/S1
49. Antúnez K, Martín-Hernández R, Prieto L, Meana A, Zunino P, Higes M. Immune suppression in the honey bee (*Apis mellifera*) following infection by *Nosema ceranae* (Microsporidia). *Environ Microbiol.* 2009;11(9):2284-2290. doi:10.1111/J.1462-2920.2009.01953.X
50. Bravo J, Carbonell V, Sepúlveda B, et al. Antifungal activity of the essential oil obtained from *Cryptocarya alba* against infection in honey bees by *Nosema ceranae*. *J Invertebr Pathol.* 2017;149:141-147. doi:10.1016/j.jip.2017.08.012
51. Sebak SI, Elelimy HAS, Seyam H, Elkenawy SA. Effect of thymol and propolis extract on genotoxicity, biochemical activities and expression profile of some genes on honey bee, *Apis mellifera*, infected with *Vairimorpha* (*Nosema*) *ceranae*. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2025;14(1). doi:10.1186/S43088-025-00596-Z
52. Suwannapong G, Maksong S, Phainchajoen M, Benbow ME, Mayack C. Survival and health improvement of *Nosema* infected *Apis florea* (Hymenoptera: Apidae) bees after treatment with propolis extract. *J Asia Pac Entomol.* 2018;21(2):437-444. doi:10.1016/J.ASPEN.2018.02.006
53. Jack CJ, Uppala SS, Lucas HM, Sagili RR. Effects of pollen dilution on infection of *Nosema ceranae* in honey bees. *J Insect Physiol.* 2016;87:12-19. doi:10.1016/J.JINSPHYS.2016.01.004
54. G M, V. S K, V V, Y DR, K H. OPTIMIZING STABILITY OF PLANT EXTRACTS USING LYOPHILIZATION. *Futur Trends Pharm Nurs Vol 3 B* 7. Published online April 5, 2024:149-157. doi:10.58532/V3BAPN7P2CH2
55. Brodschneider R, Crailsheim K. Nutrition and health in honey bees. *Apidologie.* 2010;41(3):278-294. doi:10.1051/APIDO/2010012
56. Saleem Raza Q, Kashif M, Khan A, et al. ROLE OF ESSENTIAL OILS/VOLATILE OILS IN POULTRY PRODUCTION-A REVIEW ON

57. Elbe E, Yigitturk G, Cavusoglu T, Uyanikgil Y. Apoptotic effects of thymol, a novel monoterpene phenol, on different types of cancer. *Bratislava Med J.* 2020;121(2):122-128. doi:10.4149/BLL_2020_016
58. Kwiatkowski P, Łopusiewicz Ł, Pruss A, et al. Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Compounds Alone and in Combination with β -Lactam Antibiotics Against MRSA Strains. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 7106. 2020;21(19):7106. doi:10.3390/IJMS21197106
59. Kachur K, Suntres Z. Critical Reviews in Food Science and Nutrition The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. Published online 2019. doi:10.1080/10408398.2019.1675585
60. Felici M, Tugnoli B, Ghiselli F, et al. In vitro anticoccidial activity of thymol, carvacrol, and saponins. *Poult Sci.* 2020;99(11):5350-5355. doi:10.1016/J.PSJ.2020.07.035
61. Al Naggar Y, Baer B. Consequences of a short time exposure to a sublethal dose of Flupyradifurone (Sivanto) pesticide early in life on survival and immunity in the honeybee (*Apis mellifera*). *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/S41598-019-56224-1
62. Farias T, Ferreira S, De Sousa Eduardo L, et al. Antibacterial activity and time-kill kinetics of positive enantiomer of α -pinene against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *ingentaconnect.comL Sousa Eduardo, TC Farias, SB Ferreira, PB Ferreira, ZN Lima, SB FerreiraCurrent Top Med Chem 2018•ingentaconnect.com.* 2018;18:917-924. doi:10.2174/1568026618666180712093914
63. Evans JD, Spivak M. Socialized medicine: Individual and communal disease barriers in honey bees. *J Invertebr Pathol.* 2010;103(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jip.2009.06.019
64. Costa-Júnior LM, Miller RJ, Alves PB, Blank AF, Li AY, Pérez de León AA. Acaricidal efficacies of *Lippia gracilis* essential oil and its phytochemicals against organophosphate-resistant and susceptible strains of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Vet Parasitol.* 2016;228:60-64. doi:10.1016/J.VETPAR.2016.05.028
65. Audisio MC, Sabaté DC, Benítez-Ahrendts MR. Effect of *Lactobacillus johnsonii* CRL1647 on different parameters of honeybee colonies and bacterial populations of the bee gut. *Benef Microbes.* 2015;6(5):687-695. doi:10.3920/BM2014.0155

66. Ezzat M, El-Hack A, Alagawany M, et al. Journal of Essential Oil Research Beneficial impacts of thymol essential oil on health and production of animals, fish and poultry: a review) Beneficial impacts of thymol essential oil on health and production of animals, fish and poultry: a review, Journal of Essential Oil Beneficial impacts of thymol essential oil on health and production of animals, fish and poultry: a review. *J Essent oil Res.* 2016;28(5):365-382. doi:10.1080/10412905.2016.1153002
67. vanEngelsdorp D, Meixner MD. A historical review of managed honey bee populations in Europe and the United States and the factors that may affect them. *J Invertebr Pathol.* 2010;103(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jip.2009.06.011
68. Glavinic U, Blagojevic J, Ristanic M, et al. Use of Thymol in Nosema ceranae Control and Health Improvement of Infected Honey Bees. *Insects.* 2022;13(7):574. doi:10.3390/INSECTS13070574/S1
69. Kunat-Budzyńska M, Budzyński M, Schulz M, et al. Natural Substances, Probiotics, and Synthetic Agents in the Treatment and Prevention of Honeybee Nosemosis. *Pathogens.* 2022;11(11). doi:10.3390/PATHOGENS11111269
70. Vandame R, Alejandra Palacio M. Preserved honey bee health in Latin America: a fragile equilibrium due to low-intensity agriculture and beekeeping?*. *Apidologie.* 2010;41:243-255. doi:10.1051/apido/2010025

BÖLÜM 42

Rose Bengal'in Veteriner Hekimliğinde Kullanımı

İmran Garip¹

¹ Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD
ORCID ID:0000-0002-4998-8027

GİRİŞ

Sentetik bir ksanten türevi olan Rose Bengal (RB), 19. yüzyılın sonlarında Robert Gnehm tarafından flüoresinin iyotlu bir analogu olarak sentezlenmiş ve ilk dönemlerinde yoğun kırmızı rengi nedeniyle tekstil ve gıda endüstrisinde boyar madde olarak yaygın biçimde kullanılmıştır [1]. Ancak ilerleyen yıllarda RB'nin yalnızca bir renklendirici olmadığı; özgün fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri sayesinde güçlü bir fotosensitizatör (PS) olarak işlev gördüğü ortaya konmuştur. Özellikle yeşil ışıqla (yaklaşık 540–560 nm) uyarıldığında yüksek kuantum verimiyle singlet oksijen başta olmak üzere reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilmesi, RB'yi modern fotokimya ve biyomedikal uygulamaların merkezine yerleştirmiştir [2].

Veteriner hekimliğinde RB'nin kullanımı tarihsel olarak oftalmolojik tanısıal uygulamalarla başlamıştır. Kuru göz sendromu (keratokonjunktivitis sicca), korneal epitelyal defektler, konjonktival patolojiler ve travmatik yüzeyel lezyonların değerlendirilmesinde RB uzun yıllardır güvenilir bir vital boya olarak kullanılmaktadır. Hasarlı veya mukusla kaplı epitel hücrelerini selektif olarak boyama yeteneği, özellikle korneal ülserlerin ve yüzeyel oküler bozuklukların hızlı ve doğru biçimde tanımlanmasına olanak sağlamış; RB hem küçük hem de büyük hayvan pratiğinde oftalmik muayenenin rutin bir parçası hâline gelmiştir [3].

Son yıllarda RB'nin yalnızca tanısıal değil, aynı zamanda belirgin terapötik özellikler de sergilediğinin gösterilmesi, molekölü veteriner tıbbında yeniden gündeme taşımıştır. Fotodinamik terapi (PDT) ve sonodinamik terapi (SDT) yaklaşımlarında RB, uygun dalga boyunda ışık ya da ultrason enerjisi ile aktive edildiğinde yüksek düzeyde ROS üreterek mikroorganizmalar ve neoplastik hücreler üzerinde seçici sitotoksosite oluşturabilmektedir [4]. Bu etki mekanizması, özellikle antibiyotik direncinin küresel ölçekte ciddi bir sorun hâline geldiği veteriner saha uygulamalarında RB'yi alternatif ve tamamlayıcı bir tedavi ajanı olarak ön plana çıkarmaktadır.

Literatürde yer alan çalışmalar, RB'nin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yanı sıra çeşitli mantar ve protozoon türlerine karşı güçlü fotodinamik antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır. RB aracılı ROS üretimi; mikroorganizmalarda hücre membranı bütünlüğünün bozulmasına, protein denatürasyonuna ve DNA hasarına yol açarak hızlı hücreöl ölümle sonuçlanmakta ve klasik antibiyotik direnç mekanizmalarını büyük ölçüde aşabilmektedir [5]. Bu özellik, kronik enfekte yaralar, dermatitler ve yüzeyel mukozal enfeksiyonların yönetiminde RB'yi umut vadeden bir ajan hâline getirmektedir.

Veteriner onkolojide de RB tabanlı PDT uygulamalarına yönelik ilgi giderek artmaktadır. Işıqla aktive edilen RB'nin malign hücrelerde selektif olarak birikebilmesi ve lokal ROS üretimi yoluyla apoptoz ve nekrozu tetiklemesi;

köpeklerde mast hücre tümörleri, kedilerde skuamöz hücreli karsinomlar ve diğer yüzeyel neoplazilerde non-invaziv, düşük sistemik yan etki profiline sahip bir tedavi alternatifi sunmaktadır [6]. Ayrıca PDT'nin tümör mikroçevresini modüle edebilmesi ve lokal immün yanıtı artırabilmesi, RB'nin immünoterapötik yaklaşımlarla kombine kullanım potansiyelini güçlendirmektedir.

RB'nin veteriner hekimlikteki terapötik değerini artıran önemli gelişmelerden biri, molekülün nanopartiküler sistemler, polimerik taşıyıcılar ve hidrojel ile birlikte kullanılmasıdır. Bu gelişmiş taşıyıcı sistemler RB'nin agregasyon eğilimini azaltmakta, biyoyararlanımını artırmakta ve hedef dokuya kontrollü salımını mümkün kılmaktadır [7]. Böylece hem yüzeyel hem de nispeten derin dokularda fotodinamik ve sonodinamik uygulamaların etkinliği artmakta; saha koşullarına daha uygun ve güvenli tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlanmaktadır.

Veteriner mikrobiyolojide RB'nin canlı-ölü hücre ayrımı yapabilme yeteneği de dikkat çekicidir. Fotodinamik aktivasyon sonrası metabolik olarak aktif hücrelerin seçici biçimde hasara uğraması, RB'nin yüzeyel enfeksiyonlarda mikrobiyal yükün değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından tanısal değerini artırmaktadır [8]. Özellikle göz, deri ve mukozal yüzey enfeksiyonlarının hızlı değerlendirilmesinde RB, veteriner saha uygulamalarında pratik bir araç olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak Rose Bengal, veteriner hekimliğinde klasik bir boyama ajanı olmanın ötesine geçerek; antimikrobiyal, antitümör, yara iyileştirici ve hedefli tedavi yaklaşımlarında kullanılabilecek çok yönlü bir moleküler platform hâline gelmiştir. Molekülün fotokimyasal temelleri ile modern taşıyıcı sistemlerin entegrasyonu, veteriner tıpta antibiyotik direncinden bağımsız, etkili ve güvenli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Rose Bengal'in Veteriner Hekimliğinde Uygulamaları

Oftalmolojik Tanısal Kullanımlar

Rose Bengal'in (RB) veteriner hekimlikte en uzun süredir kullanılan uygulama alanı, korneal epitel bütünlüğünün değerlendirilmesidir. Hasarlı veya mukusla kaplı epitel hücrelerini selektif olarak boyama yeteneği, köpek, kedi, at ve çiftlik hayvanlarında korneal ülserler, keratit ve konjonktival hasarların hızlı ve doğru biçimde tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Bu seçici boyanma özelliği, sağlıklı epitel dokunun büyük ölçüde korunmasını sağlayarak klinik değerlendirmeyi güvenilir ve tekrarlanabilir kılmaktadır [8]. Bununla birlikte, bazı deneysel çalışmalarda RB'nin belirli sağlıklı hücre tipleriyle de sınırlı düzeyde etkileşime girebildiği bildirilmiş; bu durum molekülün biyolojik etkileşimlerinin daha önce varsayılandan daha geniş olabileceğini düşündürmüştür [9].

Fotodinamik ve Terapötik Uygulamalar

RB, Tip II bir fotosensitizatör olarak ışık veya ultrason enerjisiyle aktive edildiğinde singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer reaktif oksijen türlerini üreterek belirgin sitotoksik etki ortaya koymaktadır. Bu mekanizma, özellikle yüzeysel tümörlerin, kronik enfekte dokuların ve antibiyotik dirençli patojenlerin selektif olarak hedeflenmesini mümkün kılmaktadır [8,10]. Köpek ve kedilerde deri tümörleri, oral neoplaziler, kronik yaralar ve dermatolojik lezyonlar RB tabanlı fotodinamik terapinin öne çıkan veteriner uygulama alanları arasında yer almaktadır. Ayrıca RB aracılı fotodinamik tedavinin tümör mikroçevresini ve lokal inflamasyonu modüle edebilme kapasitesi, veteriner onkolojide immünomodülatör tedavilerle kombine kullanım potansiyelini artırmaktadır [10].

Antimikrobiyal Kullanım ve Direnç Yönetimi

Fotodinamik olarak aktive edilen RB; bakteriler, mantarlar ve bazı virüsler üzerinde geniş spektrumlu antimikrobiyal etki göstermektedir. Üretilen reaktif oksijen türleri, mikroorganizmalarda hücre membranı bütünlüğünün bozulmasına, protein denatürasyonuna ve DNA hasarına yol açarak hızlı hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bu etki mekanizması, klasik antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiş mikroorganizmalarda dahi etkinliğini korumaktadır [8,9]. Bu nedenle RB, özellikle çiftlik hayvanlarında mastitis, yüzeysel deri enfeksiyonları ve mukozal enfeksiyonlarda alternatif veya destekleyici bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir [9,10].

Nanoteknolojik Taşıyıcı Sistemler ve İleri Farmasötik Yaklaşımlar

RB'nin nanopartiküler sistemler, polimerik taşıyıcılar ve hidrojel ile entegrasyonu, hedefli doku dağılımı ve kontrollü salım açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu sistemler sayesinde fotodinamik ve sonodinamik tedavilerin etkinliği artarken, sistemik yan etkiler belirgin biçimde azaltılabilmektedir. Ayrıca nanoteknolojik taşıyıcılarla formüle edilen RB preparatları, saha koşullarında uygulanabilirliği artırarak veteriner klinik pratikte tedavi protokollerinin standardizasyonuna katkı sağlamaktadır [10,11].

Diğer Potansiyel Uygulamalar

RB, veteriner tıpta yalnızca tanı ve tedavi uygulamalarıyla sınırlı kalmayıp; korneal stromal çapraz bağlanma, protein agregasyonlarının modülasyonu, floresan prob olarak biyogörüntüleme ve teranostik yaklaşımlarda da dikkate değer bir potansiyel taşımaktadır [8,10,11]. Bunun yanı sıra RB'nin fotokatalitik özellikleri, atık su arıtımı ve çevresel dezenfeksiyon uygulamalarında da araştırılmakta olup; bu alanlar hayvancılık, çevre sağlığı ve veteriner halk sağlığı ile dolaylı fakat önemli bağlantılar içermektedir [11].

Rose Bengal'in Veteriner Hekimliğinde Tanısal, Terapötik ve İleri Teknolojik Kullanımları

Rose Bengal (RB), ksanten türevi yapısı ve yüksek fotokimyasal reaktivitesi sayesinde biyomedikal araştırmalarda uzun süredir ilgi gören bir moleküldür. Başlangıçta tekstil ve kozmetik endüstrisinde boyar madde olarak geliştirilmiş olsa da, RB'nin biyolojik dokularla etkileşimi ve özellikle ışıkla aktive edildiğinde yüksek verimle reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturabilmesi, molekülü veteriner hekimliğinde tanı ve tedavi amaçlı çok yönlü bir platform hâline getirmiştir [13–15]. Fotodinamik süreçlerin temel fotofiziksel ve fotokimyasal ilkelerinin ayrıntılı olarak ortaya konması, RB gibi klasik boyaların terapötik kullanımının bilimsel zeminini güçlendirmiştir [14].

Veteriner hekimlikte RB'nin en köklü ve yaygın kullanım alanı oftalmolojidir. Hasarlı veya mukusla kaplı epitel hücrelerini selektif olarak boyama yeteneği sayesinde RB; köpek, kedi, at ve çiftlik hayvanlarında korneal ülserler, keratit ve konjonktival lezyonların tanısında uzun yıllardır standart bir vital boya olarak kullanılmaktadır [16,17]. Bu seçicilik, sağlıklı epitel dokunun korunmasına olanak tanıyarak klinik değerlendirmede yüksek özgüllük sağlamaktadır. Bununla birlikte, hücre–boya etkileşimlerini inceleyen çalışmalar RB'nin belirli koşullar altında sağlam hücre membranlarıyla da sınırlı etkileşim gösterebildiğini bildirmiştir; bu durum RB'nin biyolojik davranışının daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir [18].

Tanısal uygulamaların ötesinde RB, fotodinamik terapi (PDT) ve sonodinamik terapi (SDT) yaklaşımlarında veteriner tıp açısından önemli bir terapötik ajan olarak değerlendirilmiştir. RB, Tip II fotosensitizatör olarak ışık veya ultrason ile aktive edildiğinde moleküler oksijene enerji transfer ederek sitotoksik singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer ROS türlerini üretir [14,19]. Bu mekanizma, özellikle yüzeysel tümörlerin, kronik enfekte dokuların ve antibiyotik dirençli patojenlerin seçici olarak hedeflenmesini mümkün kılmaktadır. Literatürde RB tabanlı PDT'nin köpek ve kedilerde deri tümörleri, oral neoplaziler ve kronik yara lezyonlarında umut verici sonuçlar sunduğu bildirilmektedir [20–22].

RB'nin antimikrobiyal etkileri, veteriner hekimlikte giderek artan antibiyotik direnci problemi karşısında özel bir önem taşımaktadır. Fotodinamik olarak aktive edilen RB; Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, mantarlar ve bazı virüsler üzerinde geniş spektrumlu etki göstermektedir. Oluşan ROS; hücre membranı bütünlüğünün bozulmasına, protein denatürasyonuna ve DNA hasarına yol açarak mikroorganizmaların klasik direnç mekanizmalarını büyük ölçüde aşabilmektedir [23–26]. Bu özellik, RB'yi mastitis, yara enfeksiyonları ve yüzeysel deri enfeksiyonlarında alternatif veya tamamlayıcı bir tedavi ajanı olarak öne çıkarmaktadır.

Son yıllarda RB'nin nanoteknolojik taşıyıcı sistemlerle entegrasyonu, veteriner farmasötik inovasyon açısından dikkat çekici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir. Nanopartiküller, polimerik taşıyıcılar ve hidrojel­ler içerisinde formüle edilen RB; hedefli dağılım, kontrollü salım ve artmış biyoyoumluluk gibi önemli avantajlar sunmaktadır [27–29]. Bu sistemler, fotodinamik ve sonodinamik tedavilerin etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri azaltmakta ve saha koşullarında uygulanabilirliği kolaylaştırmaktadır [30].

Bunlara ek olarak RB; korneal stromal çapraz bağlanma, protein agregasyonlarının modülasyonu, floresan prob olarak görüntüleme ve teranostik uygulamalar gibi gelişmekte olan alanlarda da veteriner tıp açısından potansiyel taşımaktadır [31,32]. Ayrıca RB'nin fotokatalitik özellikleri nedeniyle atık su arıtımı ve çevresel dezenfeksiyon gibi uygulamalarda değerlendirilmesi, hayvancılık ve veteriner halk sağlığı ile dolaylı bir ilişki kurmaktadır [33–35].

Sonuç olarak mevcut literatür, Rose Bengal'in veteriner hekimliğinde klasik bir tanı boyasından çok daha fazlası hâline geldiğini; tanı, antimikrobiyal tedavi, antitümör yaklaşımlar ve hedefli ilaç dağıtımı için çok yönlü bir moleküler platform sunduğunu ortaya koymaktadır [36–40].

Fotodinamik Tedavide Etki Mekanizmaları

Fotodinamik terapi (PDT), bir fotosensitizatörün, uygun dalga boyunda ışık enerjisi ve moleküler oksijen varlığında aktive edilerek hedef dokuda sitotoksik etki oluşturduğu, minimal invaziv bir tedavi yaklaşımıdır. Bu üçlü sistemde fotosensitizatör olarak Rose Bengal (RB), güçlü ışık absorbsiyonu ve yüksek singlet oksijen üretim kapasitesi nedeniyle yaygın olarak çalışılmıştır [31,32].

PDT sürecinde RB, temel hâ­linden ışık enerjisi absorbe ederek uyarılmış singlet hâle geçer ve bunu takiben intersistem geçiş yoluyla daha uzun ömürlü triplet hâle dönüşür. Uyarılmış triplet hâlde bulunan RB, moleküler oksijenle etkileşerek iki temel fotokimyasal reaksiyon yolunu başlatır: Tip I ve Tip II reaksiyonlar. Tip II mekanizmada enerji transferi yoluyla sitotoksik singlet oksijen ($^1O_2$) üretilirken, Tip I mekanizmada elektron veya hidrojen transferi sonucu süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur [33,34]. Özellikle singlet oksijen üretimi, RB dahil olmak üzere çoğu ksanten türevi fotosensitizatörün temel sitotoksik etki mekanizması olarak kabul edilmektedir [31,35].

Oluşan ROS'lar hücre membran lipidlerinde peroksidasyona, proteinlerin oksidatif denatürasyonuna ve nükleik asit hasarına yol açarak hücre ölümünü tetikler. Bu hücre­sel hasar apoptotik, nekrotik veya otofajik hücre ölüm yollarını aktive edebilir ve klasik kemoterapötik ajanlardan farklı, çoklu hedefli bir sitotoksisite profili oluşturur [32,36]. Bu özellik, PDT'nin antibiyotik dirençli

mikroorganizmalar ve kemorezistan tümör hücreleri üzerinde etkinliğini açıklayan temel mekanizmalardan biridir.

Veteriner hekimlikte PDT uygulamalarında RB; topikal, intralezyonel veya sistemik yollarla hedef dokuya uygulanabilmektedir. Özellikle deri ve mukozal yüzey lezyonlarında RB'nin lokal uygulanması, fotosensitizatörün doku konsantrasyonunu artırarak ışıkla aktivasyon verimliliğini yükseltmektedir [37]. Işık uygulamasını takiben RB'nin triplet hâlden ROS üretimi, lokalize ve kontrollü bir sitotoksik etki oluşturarak çevre sağlıklı dokuların korunmasına olanak sağlar.

RB'nin fotodinamik aktivitesi yalnızca hücre ölümünü tetiklemekle sınırlı değildir; aynı zamanda protein çapraz bağlanması ve doku matriksi modifikasyonları gibi fotokimyasal süreçleri de indükleyebilir. Bu özellik, özellikle doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve stromal stabilizasyon gibi uygulamalarda klinik açıdan önem taşımaktadır [38].

PDT'nin önemli sınırlamalarından biri, görünür ışığın biyolojik dokulardaki penetrasyon derinliğinin birkaç milimetre ile sınırlı olmasıdır. Bu durum, klasik PDT uygulamalarını çoğunlukla yüzeysel lezyonlarla sınırlamaktadır [31,39]. Derin dokuların tedavisi için bu sınırlamayı aşmaya yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

Bu stratejilerden biri, RB'nin nanopartikül taşıyıcı sistemlerle formüle edilmesidir. Nanopartiküller, RB'nin fotostabilitesini artırmakta, hedef dokuda birikimini kolaylaştırmakta ve singlet oksijen üretimini güçlendirmektedir. Özellikle mezoporöz silika ve benzeri nanotaşıyıcı sistemlerle yapılan çalışmalarda, RB'nin PDT etkinliğinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir [38,40].

Bir diğer yenilikçi yaklaşım ise X-ışını ile uyarılan fotodinamik terapi (X-PDT) yöntemidir. Bu yöntemde, yüksek penetrasyon gücüne sahip X-ışınları aracılığıyla RB veya RB-konjuge nanotaşıyıcı sistemler aktive edilerek derin dokularda ROS üretimi sağlanabilmektedir. Bu yaklaşım, klasik PDT'nin ışık penetrasyon sınırlamasını aşma potansiyeli nedeniyle son yıllarda yoğun araştırma konusu hâline gelmiştir [39,40].

Sonuç olarak Rose Bengal tabanlı PDT'nin etki mekanizması; ışıkla tetiklenen fotofiziksel geçişler, Tip I ve Tip II fotokimyasal reaksiyonlar yoluyla ROS üretimi ve buna bağlı oksidatif hücresel hasar oluşturulmasına dayanmaktadır. Nanoteknolojik taşıyıcı sistemler ve alternatif aktivasyon stratejileri ile desteklendiğinde, RB tabanlı PDT hem veteriner hekimlikte hem de translayonel biyomedikal uygulamalarda güçlü bir terapötik potansiyel sunmaktadır [31–40].

Rose Bengal'in Seçiciliği ve Hedefleme Özellikleri

Rose Bengal (RB), veteriner hekimlikte özellikle fotodinamik terapi (PDT) uygulamalarında kullanılan en eski ve en iyi karakterize edilmiş fotosensitizantlardan biridir. RB'nin terapötik başarısının temelini, ışıkla aktive edilen fototoksik etkisinin yanı sıra patolojik dokulara karşı gösterdiği seçici birikim ve hücresel hedefleme kapasitesi oluşturmaktadır. Bu seçicilik, molekülün kimyasal yapısı, iyonik özellikleri ve biyolojik dokularla olan etkileşimleriyle yakından ilişkilidir [41,42].

RB'nin hasarlı, enfekte veya neoplastik dokularda sağlıklı dokulara kıyasla daha yüksek oranda tutulduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu durum, patolojik dokularda artmış damar geçirgenliği, bozulmuş epitel bütünlüğü ve hücre membranı kompozisyonundaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Özellikle tümör dokularında tanımlanan artmış geçirgenlik ve tutulma (enhanced permeability and retention, EPR) olgusu, RB'nin bu dokularda selektif birikimini destekleyen temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir [41].

Hücresel düzeyde RB'nin başlıca hedefleri mitokondri, lizozom ve endoplazmik retikulumdur. Işıkla aktive edildiğinde RB, moleküler oksijene enerji transfer ederek yüksek reaktiviteye sahip singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer reaktif oksijen türlerini (ROS) üretir. Bu reaktif türler özellikle mitokondriyal membran bütünlüğünü bozarak oksidatif fosforilasyonu baskılar ve apoptotik hücre ölümünü tetikler. Hızlı metabolizmaya sahip tümör hücrelerinin bu mekanizmaya daha duyarlı olması, RB'nin seçici sitotoksitesini açıklamaktadır [42,43].

Veteriner oftalmolojide RB'nin doku seçiciliği klinik olarak en iyi tanımlanmış alanlardan biridir. Korneal epitel defektleri ve stromal ülserlerde RB, sağlam epitele kıyasla belirgin şekilde tutulur. Bu özellik, hasarlı epitelde açığa çıkan proteinler ve değişmiş hücre yüzey yapılarıyla ilişkilidir ve RB'nin tanısal kullanımının temelini oluşturur. Bu seçici bağlanma özelliği, RB'nin yalnızca tanı amacıyla değil, aynı zamanda lokal fotodinamik tedavi uygulamaları için de uygun bir ajan olmasını sağlamaktadır [44].

RB'nin seçiciliği yalnızca konak dokularla sınırlı değildir. Bakteriler, mantarlar ve bazı protozoonlar RB'yi konak hücrelere kıyasla daha etkin şekilde internalize edebilir. Işık aktivasyonu sonrası oluşan ROS, mikrobiyal hücre duvarı, membran lipidleri ve nükleik asitlerde geri dönüşümsüz hasar oluşturarak güçlü bir antimikrobiyal etki meydana getirir. Bu etki mekanizması, klasik antibiyotik direnç mekanizmalarından bağımsızdır ve RB tabanlı PDT'yi veteriner enfeksiyon hastalıklarında değerli bir alternatif hâline getirmektedir [43,45].

Sonuç olarak RB'nin doku ve hücre seçiciliği; patolojik dokuların biyolojik özellikleri, RB'nin subselüler lokalizasyonu ve ışıkla tetiklenen ROS üretiminin

birleşik etkisine dayanmaktadır. Bu özellikler, Rose Bengal'i veteriner hekimlikte özellikle oftalmolojik, onkolojik ve antimikrobiyal fotodinamik uygulamalar için seçici, lokalize ve translasyonel potansiyeli yüksek bir fotosensitizan olarak konumlandırmaktadır [41–45].

Tartışma

Rose Bengal'in (RB) veteriner hekimlikteki kullanımı, tarihsel olarak oftalmolojik tanısal boyama uygulamalarıyla başlamış olsa da, son yirmi yılda fotodinamik terapi (PDT), antimikrobiyal fotodinamik terapi (a-PDT) ve doku güçlendirme yaklaşımları ile klinik potansiyelinin önemli ölçüde genişlediği görülmektedir. RB'nin görünür ışıkla aktive edildiğinde yüksek kuantum verimiyle singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer reaktif oksijen türlerini (ROS) üretmesi, hem enfeksiyöz ajanlar hem de neoplastik hücreler üzerinde sitotoksik etki oluşturmasının temelini oluşturmaktadır [46,47].

Veteriner oftalmoloji, RB'nin klinik olarak en iyi tanımlanmış kullanım alanıdır. RB'nin hasarlı veya mukusla kaplı epitel hücrelerini selektif olarak boyaması, korneal ülserler ve yüzeysel epitel defektlerinin tanısında uzun süredir standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bunun ötesinde, RB aracılı fotodinamik uygulamaların korneal stromada kollajen lifler arasında fotokimyasal çapraz bağlanmayı artırarak doku stabilitesini güçlendirdiği ve iyileşme sürecini desteklediği bildirilmiştir. Bu özellik, RB'nin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda terapötik oftalmolojik uygulamalarda da değerli bir ajan olduğunu göstermektedir [48,49].

Antimikrobiyal PDT bağlamında RB, artan antibiyotik direnci sorunu karşısında veteriner hekimlik için dikkat çekici bir alternatif sunmaktadır. RB aracılı a-PDT'nin bakteriyel hücre membranları, hücresel proteinler ve nükleik asitler üzerinde ROS aracılı geri dönüşümsüz hasar oluşturduğu; bu etkinin antibiyotik direnç mekanizmalarından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Özellikle oral patojenler ve biyofilm oluşturan bakteriler üzerinde RB-temelli a-PDT'nin etkinliği deneysel çalışmalarla desteklenmiştir [50,51].

Mantar enfeksiyonları açısından bakıldığında, *Candida albicans* gibi türlere karşı RB-aracılı fotodinamik etkinliğin bildirildiği; ancak özellikle olgun biyofilm modellerinde etkinliğin değişkenlik gösterebildiği sistematik derlemelerde vurgulanmıştır. Bu durum, RB'nin antimikrobiyal potansiyelinin formülasyon, ışık dozu ve hedef dokunun biyolojik özelliklerine güçlü biçimde bağlı olduğunu ortaya koymaktadır [52].

Veteriner onkoloji perspektifinde RB'nin seçici sitotoksiste oluşturabilmesi önemli bir avantajdır. RB'nin hücre membranı ve mitokondri düzeyinde birikmesi, ışık aktivasyonu sonrası yoğun ROS üretimi ile birleşerek tümör hücrelerinde apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü tetiklemektedir. RB'nin nanopartikül taşıyıcı sistemlerle formüle edilmesi, hücre içi alımı artırarak

fotodinamik sitotoksisteyi güçlendirmiştir; bu yaklaşım, klasik PDT'nin etkinliğini artırmaya yönelik umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir [46,47].

Bununla birlikte, RB'nin absorpsiyon spektrumunun görünür ışık bölgesiyle sınırlı olması, doku penetrasyon derinliğini kısıtlayan temel bir dezavantajdır. Bu sınırlılık, derin yerleşimli tümörler ve enfeksiyonlarda PDT etkinliğini azaltabilmektedir. Nanoteknolojik taşıyıcı sistemlerin RB agregasyonunu azaltması ve hücre içi ROS üretimini artırması bu sorunu kısmen aşabilse de, ışık penetrasyonu halen temel bir sınırlayıcı faktördür [46,47].

Bu bağlamda X-ışını ile uyarılan fotodinamik terapi (X-PDT) yaklaşımları, derin dokulara ulaşabilen enerji kaynakları sayesinde RB-temelli PDT'nin uygulama alanını genişletme potansiyeli taşımaktadır. Klinik öncesi çalışmalar, RB yüklü nanotaşıyıcıların X-ışını ile aktive edildiğinde sitotoksik ROS üretimini sürdürebildiğini göstermiştir; bu bulgular veteriner translasyonel araştırmalar açısından da önemlidir [46].

Güvenlik açısından değerlendirildiğinde, RB ile gerçekleştirilen PDT ve a-PDT uygulamalarında lokal kullanımda kısa süreli fototoksiste penceresi ve sınırlı sistemik yan etki profili bildirilmiştir. Özellikle oftalmolojik uygulamalarda korneal sinir ve çevre dokular üzerindeki hasarın minimal düzeyde olduğu rapor edilmiştir [48].

Sonuç olarak Rose Bengal, veteriner hekimlikte klasik bir tanı boyasının ötesine geçerek fotodinamik temelli çok yönlü bir terapötik platform hâline gelmiştir. Oftalmoloji, enfeksiyon hastalıkları ve onkoloji alanlarında sunulan avantajlar, RB'yi veteriner translasyonel araştırmalar için güçlü bir aday konumuna taşımaktadır. Bu potansiyelin klinik pratiğe tam olarak yansıtılabilmesi için tür-spesifik in vivo çalışmaların artırılması, uygun enerji kaynaklarının geliştirilmesi ve saha koşullarına uyarlanmış stabil formülasyonların tasarlanması gerekmektedir.

Sonuçlar ve Gelecek Perspektifleri

Bu derlemede sunulan bulgular, Rose Bengal'in (RB) veteriner hekimlikte yalnızca klasik bir tanısal boyama ajanı olarak değil, fotodinamik temelli çok yönlü bir terapötik platform olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. RB'nin görünür ışıkla aktive edildiğinde yüksek verimle singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer reaktif oksijen türlerini (ROS) üretebilmesi, molekülü hem enfeksiyöz hem de neoplastik patolojilerde etkili bir fotosensitizatör hâline getirmiştir [53,54].

Veteriner klinik uygulamalar açısından RB'nin en belirgin avantajı, yüzeysel ve yüzeyle yakın dokularda yüksek etkinlik göstermesidir. Özellikle oftalmoloji alanında RB'nin uzun yıllardır güvenle kullanılması, molekülün biyouyumluluğu ve lokal tolerabilitesi hakkında güçlü klinik kanıtlar sunmaktadır. Fotodinamik

terapi (PDT) kapsamında RB'nin kullanımı, korneal ve mukozal yüzeylerde lokalize sitotoksiste oluşturarak sağlıklı dokuların büyük ölçüde korunmasına olanak tanımaktadır [55]. Bu özellik, farklı hayvan türlerinde tekrarlayan uygulamalara uygunluk açısından önemli bir klinik avantaj sağlamaktadır.

Bununla birlikte RB'nin absorpsiyon spektrumunun görünür ışık bölgesiyle sınırlı olması, doku penetrasyon derinliğini birkaç milimetre ile kısıtlamaktadır. Bu durum, RB tabanlı PDT'nin derin yerleşimli tümörler ve enfeksiyonlarda etkinliğini sınırlandıran temel faktörlerden biridir [53]. Dolayısıyla mevcut veriler, RB'nin özellikle yüzeysel dermatolojik, oküler ve mukozal lezyonlarda ideal bir fotosensitizatör olduğunu ortaya koymaktadır.

Nanoteknoloji temelli yaklaşımlar, RB'nin bu sınırlamalarını aşmaya yönelik en umut verici stratejiler arasında yer almaktadır. Polimerik nanopartiküller, siklodekstrin bazlı taşıyıcılar ve mezoporöz silika sistemleri; RB'nin agregasyonunu azaltarak fotostabilitesini artırmakta, hücresel alımını güçlendirmekte ve ROS üretimini optimize etmektedir [56,57]. Bu sistemlerin, hem veteriner onkolojide hedefli PDT uygulamalarında hem de oküler stromal güçlendirme yaklaşımlarında tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmektedir.

RB aracılı fotodinamik antimikrobiyal terapi (a-PDT), veteriner hekimlikte giderek büyüyen antibiyotik direnci sorununa karşı dikkate değer bir alternatif sunmaktadır. RB'nin bakteriler, mantarlar ve bazı protozoonlar üzerinde oluşturduğu fotodinamik etki, klasik antibiyotik direnç mekanizmalarından bağımsızdır. Bu nedenle RB tabanlı a-PDT, kronik yara enfeksiyonları, periodontal hastalıklar ve yüzeysel dermatolojik enfeksiyonların yönetiminde hem tedavi edici hem de antibiyotik kullanımını azaltıcı bir strateji olarak değerlendirilmektedir [54,58].

Gelecek perspektifleri açısından, X-ışını ile uyarılan fotodinamik terapi (X-PDT) gibi ileri yaklaşımlar RB'nin derin dokularda da etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. İnsan tıbbında geliştirilen bu yaklaşımlar henüz deneysel aşamada olmakla birlikte, veteriner hekimlik açısından güçlü bir translasyonel zemin oluşturmaktadır [57]. Ayrıca PV-10 gibi RB tabanlı klinik formülasyonların insan onkolojisinde ileri faz çalışmalara ulaşmış olması, RB'nin veteriner onkolojide de gelecekte klinik uygulamaya uyarlanabileceğini düşündürmektedir [59].

Sonuç olarak Rose Bengal; düşük maliyetli, iyi karakterize edilmiş, çok yönlü ve translasyonel potansiyeli yüksek bir fotosensitizatör olarak veteriner hekimlikte önemli bir konuma sahiptir. Nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, alternatif enerji aktivasyon yöntemleri ve tür-spesifik doz optimizasyon çalışmaları ile desteklendiğinde, RB'nin tanıdan tedaviye uzanan geniş bir klinik yelpazede standart bir ajan hâline gelmesi mümkündür. Gelecekte yapılacak uzun dönem güvenilirlik ve in vivo veteriner çalışmalarının, RB'nin klinik pratiğe entegrasyonunu hızlandırması beklenmektedir [53–59].

KAYNAKLAR

- 1.Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;7(2):61–75. doi:10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
- 2.Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: Fundamental aspects. *Lasers Med Sci.* 2009;24(2):259–268. doi:10.1007/s10103-008-0539-1
- 3.Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.* 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2017.
- 4.Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev.* 2015;115(4):1990–2042. doi:10.1021/cr5004198
- 5.Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP, Hamblin MR. Photoantimicrobials—Are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):e49–e55. doi:10.1016/S1473-3099(16)30268-7
- 6.Mallidi S, Anbil S, Bulin AL, Obaid G, Ichikawa M, Hasan T. Beyond the barriers of light penetration: Strategies and possibilities for photodynamic therapy. *Theranostics.* 2016;6(13):2458–2487. doi:10.7150/thno.16183
- 7.Cheng Y, Cheng H, Jiang C, Qiu X, Wang K, Huan W, et al. Permeation-enhanced photodynamic therapy based on Rose Bengal-loaded nanocarriers. *Adv Funct Mater.* 2021;31(8):2007347. doi:10.1002/adfm.202007347
- 8.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: A new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci.* 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/B311900A
- 9.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: A new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci.* 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/B311900A
- 10.Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP, Hamblin MR. Photoantimicrobials—Are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):e49–e55. doi:10.1016/S1473-3099(16)30268-7
- 11.Mallidi S, Anbil S, Bulin AL, Obaid G, Ichikawa M, Hasan T. Beyond the barriers of light penetration: Strategies and possibilities for photodynamic therapy. *Theranostics.* 2016;6(13):2458–2487. doi:10.7150/thno.16183
- 12.Cheng Y, Cheng H, Jiang C, Qiu X, Wang K, Huan W, et al. Permeation-enhanced photodynamic therapy based on Rose Bengal-loaded nanocarriers. *Adv Funct Mater.* 2021;31(8):2007347. doi:10.1002/adfm.202007347
- 13.Gnehm R. Über neue Fluoresceinderivate. *Ber Dtsch Chem Ges.* 1887;20:1298–1304.

- 14.Spikes JD. Photosensitization. In: The Science of Photobiology. Springer; 1983:113–144. doi:10.1007/978-1-4684-8844-4_6
- 15.Loudet A, Burgess K. BODIPY dyes and their derivatives. Chem Rev. 2007;107(11):4891–4932. doi:10.1021/cr078381n
- 16.Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2010;7(2):61–75. doi:10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
- 17.Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Veterinary Ophthalmology. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2013.
- 18.Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 6th ed. Elsevier; 2018.
- 19.Maisch T. Anti-microbial photodynamic therapy. Lasers Med Sci. 2007;22(2):83–91. doi:10.1007/s10103-006-0409-7
- 20.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach. Photochem Photobiol Sci. 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/B311900A
- 21.Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 1998;42(1):13–28. doi:10.1093/jac/42.1.13
- 22.Costa L, Faustino MAF, Neves MGPMS, Cunha Â, Almeida A. Viruses. 2012;4(7):1034–1074. doi:10.3390/v4071034
- 23.Maisch T, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1542–1552. doi:10.1128/AAC.49.4.1542-1552.2005
- 24.Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Nat Rev Cancer. 2006;6(7):535–545. doi:10.1038/nrc1894
- 25.Wachowska M, et al. Cancer Immunol Immunother. 2011;60(8):1107–1116. doi:10.1007/s00262-011-1031-2
- 26.Allison RR, et al. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2004;1(1):27–42. doi:10.1016/S1572-1000(04)00007-9
- 27.Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Chem Rev. 2015;115(4):1990–2042. doi:10.1021/cr5004198
- 28.Idris NM, et al. Nat Med. 2012;18(10):1580–1585. doi:10.1038/nm.2933
- 29.Konan YN, Gurny R, Allémann E. J Photochem Photobiol B. 2002;66(2):89–106. doi:10.1016/S1011-1344(01)00267-6
- 30.Stocks SM. Cytometry A. 2004;61(2):189–195. doi:10.1002/cyto.a.20069
- 31.Spikes JD. Photosensitization. In: Smith KC, editor. The Science of Photobiology. 2nd ed. New York: Springer; 1983. p. 113–144. doi:10.1007/978-1-4684-8844-4_6

- 32.Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2000;3(5):380–387. doi:10.1038/nrc1071
- 33.Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol*. 1991;54(5):659. doi:10.1111/j.1751-1097.1991.tb02071.x
- 34.Redmond RW, Gamlin JN. A compilation of singlet oxygen yields from biologically relevant molecules. *Photochem Photobiol*. 1999;70(4):391–475. doi:10.1111/j.1751-1097.1999.tb08240.x
- 35.DeRosa MC, Crutchley RJ. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coord Chem Rev*. 2002;233–234:351–371. doi:10.1016/S0010-8545(02)00034-6
- 36.Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):250–281. doi:10.3322/caac.20114
- 37.Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin Endosc*. 2013;46(1):24–29. doi:10.5946/ce.2013.46.1.24
- 38.Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*. 2015;115(4):1990–2042. doi:10.1021/cr5004198
- 39.Chen H, Zhang W, Zhu G, Xie J, Chen X. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nat Rev Mater*. 2017;2:17024. doi:10.1038/natrevmats.2017.24
- 40.Zhang C, Zhao K, Bu W, Ni D, Liu Y, Feng J, et al. Marriage of scintillator and photosensitizer for X-ray-induced photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2015;54(6):1770–1774. doi:10.1002/anie.201410917
- 41.Gnehm R. Über neue Fluoresceinderivate. *Ber Dtsch Chem Ges*. 1887;20:1298–1304. doi:10.1002/cber.188702002111
- 42.Spikes JD. Photosensitization. In: Smith KC, editor. *The Science of Photobiology*. New York: Springer; 1983. p. 113–144. doi:10.1007/978-1-4684-8844-4_6
- 43.Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(1):13–28. doi:10.1093/jac/42.1.13
- 44.Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*. 1992;99(4):605–617. doi:10.1016/S0161-6420(92)31904-5
- 45.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/b311900a
- 46.Spikes JD. Photosensitization. In: Smith KC, editor. *The Science of Photobiology*. New York: Springer; 1983. p. 113–144. doi:10.1007/978-1-4684-8844-4_6
- 47.Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*. 2015;115(4):1990–2042. doi:10.1021/cr5004198

- 48.Feenstra RP, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*. 1992;99(4):605–617. doi:10.1016/S0161-6420(92)31904-5
- 49.Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–627. doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1
- 50.Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(1):13–28. doi:10.1093/jac/42.1.13
- 51.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/B311900A,
- 52.Donnely RF, McCarron PA, Tunney MM. Antifungal photodynamic therapy. *Microbiol Res*. 2008;163(1):1–12. doi:10.1016/j.micres.2007.02.001
- 53.Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):380–387. doi:10.1038/nrc1071
- 54.Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(5):436–450. doi:10.1039/B311900A
- 55.Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology*. 1992;99(4):605–617. doi:10.1016/S0161-6420(92)31904-5
- 56.Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*. 2015;115(4):1990–2042. doi:10.1021/cr5004198
- 57.Zhang C, Bu W, Ni D, et al. X-ray-induced photodynamic therapy with scintillator-based nanoplatfoms. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2015;54(6):1770–1774. doi:10.1002/anie.201410917
- 58.Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(1):13–28. doi:10.1093/jac/42.1.13
59. Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, et al. Phase 2 study of intralesional PV-10 in refractory metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2135–2142. doi:10.1245/s10434-014-4307-6

BÖLÜM 43

Acil Servis Hemşireliğinde Klinik, Etik ve Teknolojik Yaklaşımlar

Ayşe Fatma Topal¹ & Aziz Aksoy²

¹ Hemşire, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim dalı, Malatya/ Türkiye, ORCID: 0009-0006-2244-0332

² Prof. Dr., Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimler Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü Malatya/ Türkiye, ORCID: 0000-0002-9683-6691

1. GİRİŞ

Acil durumlar, aniden gelişen hastalık ya da yaralanma nedeniyle birey grup veya toplumun iyilik halini tehdit eden, kriz olarak algılanan bir durumdur. Acil vakalara hizmet veren acil klinikler, pek çok duruma (çeşitli semptomlar, şikayetler, hastalıklar ve yaralanma gibi) müdahale etmektedir. Özellikle ölüm veya sakat kalma riski olan, acil bakım arayan her hastanın değerlendirilmesi ve stabilizasyonu için gerekli, hasta bakımı konusunda yetkili ve deneyimli, acil tıp eğitimi almış hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli bulundurmak zorunda olan sağlık birimleridir (Isır, Dülger & Yıldırım 2006). Acil servis çalışanları arasında önemli bir yeri olan Acil Servis Hemşiresi, tanı konmamış ve acil girişime gereksinimi olan her yaştaki hasta/yaralı bireye gerekli hemşirelik bakımının uygulayıcısıdır. Acil bakım hemşireleri acil hastalara doğru kararları vermek ve iyi uygulamaları ve etkili bakımı sağlamak için, hasta tanısının hızlı değerlendirilmesinde ve uygun şekilde sınıflandırılmasında önemli görevler üstlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı acil servislerde çalışan hemşirelerin triyaj, travmaya müdahale etme, karar verme, doğru yönlendirme, etkin tedavi sağlama, stresle baş edebilme, problem çözebilme becerisi geliştirebilme, biyomedikal cihaz kullanım becerileri, etik duyarlılık bilinci, adli vakaya yaklaşım bilgi düzeyleri, konusunda yeterli bilgi ve beceriye sahip olma durumlarını ve liderlik özelliklerini etkili iletişim becerilerinin öne çıkarmak için yapılmıştır.

2. KLİNİK YAKLAŞIMLAR

2.1. Hemşirelerin Triage Deneyimi

Hemşireler ve hastalar arasında iyi bir iletişim, her hastanın bireyselleştirilmiş hemşirelik bakımının başarılı bir şekilde sonuçlanması için olmazsa olmazdır. İletişim, hemşireliğin tüm faaliyet alanlarında ve önleme, tedavi, terapi, rehabilitasyon, eğitim ve sağlığın geliştirilmesi gibi tüm müdahalelerinde hayati bir unsurdur (Fakhr-Movahedi & ark., 2011). Acil servislerde hayati öneme sahip bir süreçtir ve bu konunun gelişimi, dünya genelindeki sağlık sistemlerinde ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. Triage'nin temel hedefi, kısıtlı kaynakların verimli bir şekilde dağıtımını yönetirken, en acil ihtiyaçları bulunan hastalara zamanında bakım sunulmasını temin etmektir. Hemşire bilgileri alır ve hastalığın niteliği konusunda hastaya diğer bilgileri gizlilik ve hassasiyetle iletir ve sağlığın geliştirilmesi için tedavi ve rehabilitasyon planı konusunda tavsiyelerde bulunur (Papagiannis, 2010). Acil servise başvuruda bulunan hastaların triyaj ile en kısa sürede muayene ve tedavi edilmesi sağlanmaktadır (Tarhan & Akın, 2016). Triage hemşiresinin verdiği ilk karar, genellikle hastanın yaşam olasılığını doğrudan etkileyen önemli bir karar verme yeteneğidir. Bu nedenle, hemşirenin doğru karar

verme yeteneği, yalnızca bilgiye değil, aynı zamanda deneyime, sezgisel düşünmeye, iletişim kabiliyetine ve klinik analiz becerisine bağlı olarak çok yönlü yeterliliklere dayanmaktadır. Triyajın amacı; başvuru anında hastaların hızla değerlendirilip, şikayet, başvuru şekli ve aciliyet durumuna göre öncelikleri belirlemek, sınıflandırmak, hasta güvenliğini gözeterek acil serviste hızla müdahale etmek ve acil müdahaleye ihtiyaç duyan hastalara yeterli ve verimli zaman ayırabilmektir (Sungur, 2009).

Türkiye'deki acil servis kullanımı, gelişmiş ölkelerdeki % 12-15 arasındaki OECD ortalamasının aksine toplam sağlık hizmetleri içinde % 30'un üzerinde bir paya sahiptir. 2025 yılı sonu itibarıyla 200 milyona yaklaşan başvuru sayısı, acil servis odaklı sağlık hizmeti algısının devam ettiğini göstermektedir. Bu durumun temel nedenleri arasında; MHRS randevu sistemindeki yoğunluk, acil servislerin 7/24 kesintisiz hizmet vermesi ve bu birimlerdeki tetkik/tedavi süreçlerinin maliyetsiz veya hızlı sonuçlanması yer almaktadır (Türkiye Acil Tıp Derneği, 2025).

Bu noktada uygulanan triyaj odaklı önceliklendirme, kritik müdahalelerdeki gecikmeleri minimize ederek klinik çıktıları iyileştirmekte; aynı zamanda personel, yatak ve tıbbi ekipman gibi sınırlı kaynakların rasyonel bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Triyaj, genellikle aşırı yoğunluk ve beklenmeyen hasta sayıları nedeniyle zorluk çeken bir ortamda operasyonel etkinliğin sürdürölmesinde kaçınılmaz bir unsur haline gelmiştir. Dijital araçlar olan elektronik triyaj sistemleri ve yapay zekânın bir araya getirilmesi, belirli kalıplar oluşturarak ve hasta gereksinimlerini daha etkin bir şekilde tahmin ederek, insan karar verme süreçlerine yardımcı olabilmektedir (Branowicki, Dykes & Samal, 2017).

Triyajın doğru yapılmasının en temel etkileyicilerinden biri, hemşirenin sahip olduğu klinik tecrübedir. Acil servis alanında 5 yıldan fazla tecrübeye sahip hemşirelerin triyaj doğruluğunun, yeni başlayan hemşirelere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Branowicki, Dykes & Samal, 2017). Çeşitli literatür çalışmaları, acil servislerde görev yapan hemşirelerin triyaj konusundaki teorik bilgi birikimi ve teknik becerilerinin; bireysel iş deneyimi, eğitim statüsü ve bu alana özgü aldıkları sertifikalı eğitim programlarıyla doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (Afaya, Azongo, & Yakong, 2017; Carpenter & ark., 2014; Duko & ark., 2019; Fathoni, Sangchan, & Songwathana, 2013).

Özellikle triyaj deneyiminin artmasıyla birlikte hemşirelerin karmaşık vaka analizlerinde daha isabetli kararlar verdikleri ve bu durumun acil servislerdeki triyaj kalitesini standardize ettiği görölmektedir. Triyaj hemşireleri, standart çalışma prosedürleri dahilinde özerklik, yararlılık, adalet ve doğruluk gibi etik

değerleri klinik uygulamalarına entegre ederek tıbbi süreçlerin ahlaki çerçevede yürütülmesini sağlarlar.

2.2. Travmaya Yönelik Müdahale ve Etkili Tedavi Sunma

Sağlık bilimleri literatüründe travma, dışarıdan gelen fiziksel, mekanik, kimyasal, termal veya biyolojik bir etkenin organizmanın bütünlüğünü bozarak dokularda ani ve ciddi hasara yol açması sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Travma; hücresel, doku düzeyinde ve sistemik yanıtların ortaya çıkmasına neden olan ani, beklenmedik ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir süreç olarak tanımlanır (American College of Surgeons, 2018).

Travma, sadece vücut bütünlüğünü zedeleyen bir yaralanma olarak değil, aynı zamanda organizmanın fizyolojik dengesini etkileyen geniş kapsamlı bir klinik süreç olarak değerlendirilir. Travmaya uğrayan bir bireyin homeostatik dengesini bozulabilir; dolaşım, solunum ve sinir sistemleri bu durumdan erken aşamalarda etkilenebilir. Travmanın derecesine bağlı olarak organ işlevlerinde azalma meydana gelebilir ve hipovolemi, kanama, dokuların kan akışındaki bozukluklar veya şok durumu gibi yaşamı tehdit eden yan etkiler hızlı bir şekilde ortaya çıkabilir. Bu nedenle travma, birden fazla sistemin tepki göstermesini gerektiren ve zamanında müdahale edilmediğinde hızlı bir şekilde klinik durumun kötüleşmesine neden olabilecek karmaşık bir olay olarak kabul edilmektedir. Travma, tıp literatüründe önlenabilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan halk sağlığı problemi olarak kabul edilir ve acil müdahale edilmediğinde kısa sürede ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (WHO, 2018).

Travma bakımında ilk müdahale, acil servise başvuran hastaların yaşamını tehdit eden durumların hızlı ve düzenli bir şekilde değerlendirilmesini gerektiren çok önemli bir aşamadır. Bu süreçte hemşire; travmanın etiyojisi ve şiddetine dair isabetli kararlar vererek, hastanın uygun tedavi modalitelerine erişimini sağlar ve öncelikli girişimlerin hiyerarşisini belirler. Travma yönetiminin etkinliği; özellikle zaman duyarlı olan hava yolu obstrüksiyonu, masif kanamalar, solunum yetmezliği ile toraks ve abdominal travmalar gibi tablolarda mortalite oranlarını doğrudan etkileyen en temel faktördür (American College of Surgeons, 2018; Courtenay, 2013). Bu nedenle hemşirenin klinik bulguları doğru şekilde yorumlaması, hemodinamik instabiliteyi erken tespit etmesi ve kapsamlı klinik değerlendirmeyi doğru uygulaması, travma bakımının başarılı olmasında çok önemli bir rol oynar.

Güncel çalışmalar, etkili bir travma müdahalesinin hasta stabilizasyon süresini kısalttığını, komplikasyonların oluşma riskini azalttığını ve kritik hastaların gerekli ileri tedavilere daha hızlı ulaşabilmelerini sağladığını göstermektedir. American College of Surgeons (2018) tarafından sunulan ATLS (Advanced Trauma Life Support) ilkeleri de erken ve doğru travma yönetiminin hasta

güvenliğini artırdığını, gereksiz gecikmeleri azalttığını ve yaşam kurtarıcı müdahalelerin etkinliğini belirgin biçimde yükselttiğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, travma bakımının yalnızca acil müdahale sürecinin bir parçası değil, aynı zamanda multidisipliner işleyişi ve klinik sonuçları doğrudan etkileyen hayati bir klinik uygulama olduğunu göstermektedir.

Travma bakımında ilk müdahale tamamlandıktan sonra, hastanın klinik seyrinin dikkatle izlenmesi ve mümkün olan komplikasyonların erken dönemde önlenmesi tedavi başarısı açısından kritik önem taşır. Bu aşamada hemşire, hemodinamik parametreleri sürekli değerlendirerek şok gelişimini, organ perfüzyon bozukluklarını ve travmaya bağlı ikincil hasarları erken dönemde tespit etmeye çalışır. Literatür, travma hastalarında sıvı yönetimi, ağrı kontrolü, oksijenizasyonun sürdürülmesi, enfeksiyon gelişiminin önlenmesi ve nörolojik durumun düzenli takibi gibi uygulamaların komplikasyon oranlarını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir (Gonzalez, Rubiano & Puyana, 2020). Bu yönüyle travma bakımı, yalnızca acil stabilizasyonu değil, aynı zamanda devam eden klinik izlem, bakımın sürekliliği ve komplikasyonların önlenmesi gibi bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu süreç, travma hastalarındaki iyileşme hızını, hastanede kalış süresini ve uzun dönem klinik sonuçları doğrudan etkileyen bir bakım alanıdır.

Sağlık profesyonellerinden biri olan Hemşireler, multidisipliner ekiplerle koordineli çalışması, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde aktif rol alması ve tedavi planının uygulanmasını takip etmesi, hastanın ileri tedavi sürecine güvenli bir şekilde aktarılmasını sağlarlar.

2.3. Acil Servis Hemşireliğinde Adli Vaka Yönetimi ve Delil Güvenliği

Adli nitelikteki vakaların sisteme giriş yaptığı ilk yer acil servislerdir. Ateşli silah yaralanmalarından aile içi şiddete, zehirlenmelerden cinsel saldırılara kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan bu olgularda hemşirelik yaklaşımı; tıbbi bakım, etik sorumluluk ve yasal yükümlülüklerin kesişim noktasında yer alır. Acil servis hemşirelerinin yaşamı koruma önceliği ile delili muhafaza etme zorunluluğu arasında denge kurması gerekmektedir. Ancak çalışmalar, genel hemşirelik eğitimi alan bir hemşire ile Adli Hemşirelik dersi almış veya bu konuda hizmet içi eğitime katılmış hemşire arasında ciddi bir fark olduğunu savunur. Eğitim almamış hemşireler, adli vakayı sadece tedavi edilmesi gereken bir hasta olarak görürken; eğitilmiş hemşireler aynı zamanda onu bir delil kaynağı olarak değerlendirir. Bilgi düzeyi arttıkça, hemşirenin delil toplama konusundaki teknik hataları azalmaktadır (Isır & ark., 2006).

Adli olgularda deliller; fiziksel (kıyafetler, mermi çekirdekleri), biyolojik (kan, meni, tükürük, doku) ve iz (parmak izi, ısırık izi) niteliğinde olabilir. Hemşirenin bu bulguları tanıma ve koruma konusundaki bilgi düzeyi, adaletin tecellisinde belirleyicidir. Tıbbi müdahale sırasında kıyafetlerin çıkarılması

gerekiyorsa, kesici alet izi veya mermi giriş deliği gibi delil niteliği taşıyan bölgelerden kesilmemeli, dikiş yerlerinden sökülmemelidir. Islak veya kanlı kıyafetler plastik poşetlere konulmamalı; küflenmeyi önlemek adına kağıt torbalarda oda sıcaklığında kurutulmalıdır (American College of Surgeons, 2018).

Biyolojik sıvıların (kan, kusmuk, idrar vb.) numune kaplarına alınmasında sterilizasyona dikkat edilmeli, her numune hastanın adı, protokol numarası, örneğin cinsi ve alındığı saat bilgileriyle derhal etiketlenmelidir. Özellikle tırnak arası sürüntüler gibi hassas örneklerin paketlenmesinde delil bütünlüğünün bozulmaması için mühürlü paketleme teknikleri kullanılmalıdır.

Adli hemşirelikte dokümantasyon, hukuki sürecin yazılı tanığı hükmündedir. Hemşirelik kayıtlarının nesnel, tarafsız ve detaylı olması gerekmektedir. Yaralanma bölgelerinin vücut şemaları üzerinde gösterilmesi, lezyonların boyutlarının ölçülerek (santimetre cinsinden) kaydedilmesi gerekmektedir. Çalışmalar, hemşirelerin tıbbi kayıt tutma becerilerinin yüksek olmasına rağmen, adli terminoloji kullanımı ve delil teslim tutanaklarının düzenlenmesi aşamalarında prosedürel eksiklikler yaşadıklarını göstermektedir (Tarhan & Akın, 2016). Acil servislerde adli vaka kayıt formlarını standartlaştırması ve hemşirelerin bu formları eksiksiz doldurması hukuki riskleri minimize etmektedir. Numunelerin saklanması ve paketlenmesi konusundaki bilgi yetersizliği, yargılama sürecinde delilin geçersiz sayılmasına neden olabilmektedir (WHO, 2011). Literatür, acil servis hemşirelerinin sadece %40-60 oranında yeterli adli eğitim aldığını ve bu eksikliğin ikincil mağduriyetlere yol açabildiğini rapor etmektedir (Tarhan & Akın, 2016).

Sonuç olarak, adli vaka yaklaşımları, sadece bir evrak süreci değil, etik ilkeler ışığında yürütülen teknik bir uzmanlık alanıdır. Hemşirelerin bu alandaki bilgi düzeylerinin simülasyon temelli adli eğitimler ve multidisipliner vaka analizleri ile güçlendirilmesi, hemşirelik lisans eğitim müfredatlarına adli hemşirelik derslerinin zorunlu ders olarak verilmesi sağlanmalıdır. Bu eğitimler, hasta haklarının korunması ve yargı mekanizmasının sağlıklı işlemesi açısından önemlidir.

2.4. Stresle Başa Çıkma, Problem Çözme

Acil servisler, hızlı karar verme gerekliliği, yüksek hasta sayısı, kısıtlı zaman ve kaynaklar, ekip içi iletişim zorlukları ve hasta ile hasta yakınlarının tutumları nedeniyle hemşireler için en fazla stres yaratan klinik ortamlardan birini oluşturmaktadır. Bu çerçevede, stresle başa çıkma, etkili problem çözme ve gelişmiş klinik muhakeme yetenekleri, acil hemşireliğinin önemli üç temel unsuru olarak kabul edilmektedir. Acil hemşireleri, karmaşık ve değişken klinik durumlar içerisinde hem hastanın fizyolojik dengesini sağlamaya çalışmakta hem

de aniden ortaya çıkan sorunları çözerek doğru bakım kararları alarak hizmet vermektedir.

Literatür çalışmaları, acil servis hemşirelerinin deneyimlediği mesleki stresin etiolojisinde; yüksek iş yükü, uzatılmış vardiya süreleri, özellikle hasta ve hasta yakınlarının olumsuz tutumları, interdisipliner iletişim kopuklukları, rol çatışmaları ve psiko-sosyal unsurlar nedeniyle mutsuzluk, gerginlik, sabırsızlık, sosyal izolasyon ve tükenmişlik hissettikleri tespit edilmiştir (Adriaenssens, De Gucht, & Maes, 2015; Wolf & ark., 2017; Özdaş & Kızılkaya, 2021)

Acil servis hemşirelerinin mesleki stresle başa çıkmada; rekreasyonel aktiviteler (hobiler), nefes egzersizleri, kısa süreli dinlenme periyotları, sosyal destek mekanizmaları ve konsantrasyon teknikleri gibi bireysel başa çıkma stratejilerini öncelikli olarak tercih ettikleri saptanmıştır. Literatür, stres yönetimi becerisinin klinik karar verme yetkinliği üzerindeki belirleyici rolünü açıkça ortaya koymaktadır. Stres düzeyindeki artış, özellikle bilişsel esnekliğin ve süratli analiz yeteneğinin hayati önem taşıdığı acil durumlarda, hemşirelerin bilişsel süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yüksek stres maruziyeti; dikkat odağının daralmasına, alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirme kapasitesinin zayıflamasına ve sonuç olarak klinik muhakeme hatalarına zemin hazırlayabilmektedir (Adriaenssens, De Gucht, & Maes, 2015; Labrague & ark., 2018). Bu bağlamda, acil hemşirelerinin stres yönetimi yetkinlikleri yalnızca bireysel tükenmişliğin önlenmesi için değil, aynı zamanda tıbbi hataların minimize edilmesi ve hasta güvenliğinin maksimize edilmesi açısından da kritik bir parametredir (Wolf & ark., 2017).

2.5. Acil Servis Hemşireleri ve Klinik Muhakeme

Problem çözme yetkinliği, acil hemşirelerinde klinik muhakeme sürecinin en temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Adair'in (2013) karar verme ve problem çözme teorik modeli; hedeflenen çıktıya ulaşmak adına seçeneklerin rasyonel bir biçimde tanımlanması, analiz edilmesi ve uygulama aşamalarını içeren sistematik bir hiyerarşi önerir. Bu model, hemşirelerin karmaşık klinik tablolarda teorik bilgi birikimi ile pratik deneyimi harmanlayarak bilişsel süreçlerini yapılandırmalarına ve sistematik düşünme becerilerini güçlendirmelerine olanak tanır (Adair, 2013). Acil bakım ortamının doğası gereği, bu problem çözme basamakları çoğu zaman doğrusal bir hat izlemek yerine, eş zamanlı ve dinamik bir hızla ilerlemektedir. Bu durum, hemşirelerin kısıtlı zaman diliminde yüksek doğruluk payı ile karar verme yeteneğine sahip olmalarını zorunlu kılmaktadır (Johnston & ark., 2016).

Sağlık profesyonellerinden biri olan hemşirelerde klinik muhakeme; veri toplama süreciyle eş zamanlı olarak önceliklendirme, risk analizi ve potansiyel

komplikasyonların öngörülmesini içeren kompleks zihinsel faaliyetler bütününi ifade eder. Bu bağlamda klinik muhakeme, yalnızca teorik bilgi birikimini değil, aynı zamanda bu bilginin belirsizlik içeren dinamik klinik durumlara uyarlanma yeteneğini temsil etmektedir (Eşer, Khorshid & Denat, 2011). Şentürk ve Alkan'a (2023) göre bu süreç; sistematik gözlem yapma, verilerin sentezlenmesi, bilişsel modellerin kullanımı ve en uygun müdahale stratejisinin belirlenmesi gibi analitik basamaklardan oluşmaktadır. Söz konusu süreç hemşirenin liderlik vasıflarıyla da doğrudan ilişkilidir; nitekim etkin klinik karar verme; proaktif hareket etmeyi, ekip koordinasyonunu ve kontrollü risk yönetimini zorunlu kılar. Ancak stresin efektif yönetilemediği durumlarda, hemşirelerin bilişsel süreçleri sekteye uğramakta ve klinik değerlendirme hatası yapma eğilimleri artış göstermektedir. Niteliksel bulgular, mesleki tükenmişlik yaşayan hemşirelerin dikkat odağında daralma, karar verme yetisinde zayıflama ve mesleki duyarsızlaşma deneyimlediklerini doğrulamaktadır. Buna karşın, stresle başa çıkma becerisi yüksek hemşirelerin; sorun çözme aşamalarında daha analitik ve yaratıcı bir yaklaşım sergiledikleri, kriz anlarında isabetli önceliklendirme yaparak ekip içi iletişimi daha etkin yönettikleri saptanmıştır (Labrague & ark., 2018; Şentürk & Alkan, 2023)."

Bu çerçevede, acil hemşirelik yalnızca klinik becerilerin gerekli olduğu bir alan değil, aynı zamanda bilişsel esneklik, stresle başa çıkma, analitik düşünme yeteneği ve liderlik becerileri talep eden bir uzmanlık alanıdır (Karadağ & Taşçı, 2016). Hemşirelerin karar verme süreçlerini iyileştirmek amacıyla, bireysel stresle başa çıkma yöntemlerinin güçlendirilmesi ve aynı zamanda kurumsal seviyede destekleyici çalışma ortamlarının oluşturulması önemli bir gerekliliktir. Literatür, daha iyi fiziksel koşullar, yeterli personel, net rol tanımları, etkili ekip içi iletişim ve psikolojik destek mekanizmalarının problem çözme ve klinik muhakeme süreçlerini güçlendirdiğini göstermektedir (Jennings & ark., 2018; Connolly & ark., 2018; Özdaş & Kızılkaya, 2021).

3. ETİK DUYARLILIK

Acil servisler, tıbbi belirsizliğin, zaman baskısının ve hayati kararların eş zamanlı yaşandığı alanlar olması sebebiyle etik ikilemlerin en yoğun hissedildiği birimlerdir. Bu bağlamda, acil servis hemşirelerinin etik duyarlılık bilinci, sadece profesyonel bir gereklilik değil, aynı zamanda hasta güvenliği ve bakım kalitesinin temelini oluşturmaktadır.

Etik duyarlılık, hemşirelik pratiğinde karşılaşılan bir durumun etik boyutunu fark etme, hastanın savunmasızlığını anlama ve etik kararların sonuçlarını öngörebilme yeteneği olarak bilinmektedir (Lützén & ark., 2006). Acil servis hemşireleri için bu bilinç; triyajda adalet ilkesinin uygulanması, sınırlı kaynakların rasyonel dağıtımı ve hastanın onam verme kapasitesinin olmadığı

durumlarda hasta haklarının korunması gibi kritik süreçleri kapsar. Çalışmalar, etik duyarlılığı yüksek olan hemşirelerin, hasta bakımında; klinik uygulama ile etik sorumluluk arasındaki dengeyi daha başarılı kurduklarını ortaya koymaktadır (Kim & ark., 2018). Acil servis ortamının doğası gereği hemşireler, sıklıkla etik stres yaşamaktadırlar. Özellikle CPR (kardiyopulmoner resüsitasyon) kararları, DNR (Do Not Resuscitate) talimatlarının belirsizliği ve yoğun iş yükü altında hasta mahremiyetinin korunması, etik duyarlılığın en çok sınındığı alanlardır (Wolf & ark., 2017). Yapılan araştırmalar, acil hemşirelerinin etik duyarlılık düzeylerinin yaş, eğitim seviyesi ve mesleki deneyim süresiyle doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir. Deneyimli hemşireler, hastanın klinik tablosunun arkasındaki etik gereksinimleri daha hızlı realize edebilmektedir (Burstion & Tuckett, 2013).

Ancak, etik duyarlılık bilinci sadece bireysel bir özellik değil, aynı zamanda kurumsal iklimle de ilişkilidir. Acil servislerdeki aşırı kalabalık, şiddet olayları ve personel yetersizliği hemşirelerin etik yorgunluk yaşamasına ve duyarlılıklarının körelmesine neden olabilmektedir. Bu durum, literatürde moral distress (ahlaki sıkıntı) olarak adlandırılmakta ve hemşirenin doğru olanı bilmesine rağmen sistemsel engeller nedeniyle uygulayamaması durumunda ortaya çıkmaktadır (Wolf & ark., 2017). Sağlık profesyonellerinin etik duyarlılık bilinci, tıbbi hataların önlenmesinde proaktif bir rol oynar. Etik bilinci gelişmiş bir hemşire, hastanın savunmasızlığını merkeze alarak bakım sunar ve bu durum hasta memnuniyetini doğrudan artırır. Başer & ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, hemşirelerin etik duyarlılık seviyeleri arttıkça, hasta haklarına yönelik ihlallerin azaldığı ve bakımın insancıl boyutunun güçlendiği vurgulanmıştır. Özellikle travma hastaları gibi iletişim kurulamayan bireylerde, hemşirenin hastanın savunuculuğunu üstlenmesi, etik duyarlılığın pratik bir yansımasıdır.

Sonuç olarak; Acil servis hemşirelerinin etik duyarlılık bilincini artırmak amacıyla, sadece teorik etik eğitimi değil, aynı zamanda vaka temelli simülasyon eğitimleri ve etik yansıtma oturumları düzenlenmelidir. Yapay Zeka (AI) ve Sanal Gerçeklik (VR) gibi teknolojiler, hemşirelerin etik ikilemleri risksiz bir ortamda deneyimlemelerine ve karar verme becerilerini geliştirmelerine olanak tanımaktadır. Etik duyarlılık, acil servis hemşireliğinin teknik becerileri kadar hayati bir yetkinlik olarak kabul edilmeli ve sürekli mesleki gelişim programlarına entegre edilmelidir.

4. TEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

4.1. Doğal Afetlerde Hemşirelerin Davranış ve Sanal Gerçeklik Modeli

Sağlık sisteminin temel taşlarından biri olan hemşireler; afet yönetim süreçlerinde yaralıların triyajı, acil tedavi girişimleri ve toplum sağlığı yönetimi gibi alanlarda kritik fonksiyonlar icra etmektedirler. Bu profesyonellerin, tıbbi

bilgi birikiminin yanı sıra, kaotik ve yüksek stresli ortamlarda hızlı klinik karar verme ve kompleks kurtarma operasyonlarını koordine etme noktasında yüksek pratik yetkinlik sergilemeleri gerekmektedir (Yu & ark., 2018). Deprem, sel, yangın ve pandemi gibi ani gelişen doğal afetler, sağlık altyapıları üzerinde yoğun bir baskı oluşturarak; triyaj uygulamaları, travma bakımı ve psikososyal destek gibi müdahalelerin önemini artırmaktadır. Ancak afetlerin öngörülemez doğası ve sahada uygulama alanlarının kısıtlılığı, hemşirelerin gerçekçi ve nitelikli eğitim ortamlarına erişimini engellemektedir. Geleneksel eğitim metodolojileri, afet senaryolarının dinamik karmaşıklığını ve çok boyutlu risklerini simüle etmede yetersiz kalmakta; bu durum bilgi transferinde ve hemşirelerin durumsal dayanıklılığının (situational resilience) geliştirilmesinde yapısal eksikliklere yol açmaktadır (Smith & Thompson, 2023).

Yapılan çalışmalar, konvansiyonel yöntemlerin hızla artan afet yönetimi eğitimi talebini karşılamada operasyonel olarak yetersiz kaldığını kanıtlamıştır (Jones & ark., 2021). Bu noktada sanal gerçeklik (Virtual Reality, VR) teknolojileri; tekrarlanabilir, güvenli ve yüksek sadakatli (high-fidelity) simülasyonlar sunarak afet hemşireliği eğitiminde paradigmatik bir dönüşüm ve yenilikçi bir çözüm olarak öne çıkmaktadır.

COVID-19 pandemisi sürecinde elde edilen bulgular, afet ve kriz yönetiminde teknoloji destekli eğitim modellerinin kritik önemini bir kez daha teyit etmiştir. Pandemi döneminde yapılan çalışmalar; hemşirelerin afet hazırlık düzeyleri ile sunulan bakımın kalitesi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğunu ve simülasyon temelli eğitimlerin bu süreci optimize ettiğini ortaya koymuştur (Fernandez & ark., 2020).

Asrın felaketi olarak nitelendirilen 6 Şubat Kahramanmaraş depremleri, acil müdahale ve bakım süreçlerinde sanal gerçeklik (VR) simülasyonlarının vazgeçilmez bir eğitim aracı olduğunu somut bir şekilde göstermiştir. Bu dönemde yapılan güncel araştırmalar, sanal gerçeklik uygulamalarının; gerçekçi afet senaryoları sunarak hemşirelerin triyaj yapma, travma yönetimi ve kaotik ortamlarda klinik karar verme becerilerini risksiz bir ortamda geliştirdiğini vurgulamaktadır (Yavuz & Çelik, 2024; Smith, Miller & Thompson, 2023). Bu bağlamda yapay zeka teknolojileri uygulamaları gibi sanal gerçeklik teknolojilerinin gelecekteki olası afetlere karşı hemşirelerin mesleki yeterliliklerini ve psikolojik dayanıklılıklarını artırmada proaktif bir rol üstleneceği öngörülmektedir.

4.2. Biyomedikal Cihaz Kullanımı

Acil servisler, teknolojinin en yoğun kullanıldığı klinik alanların başında gelmektedir. Bu dinamik ortamda biyomedikal cihazların kullanımı, sadece teknik bir işlem değil, hasta güvenliği ve klinik muhakeme sürecinin ayrılmaz bir

parçasıdır. Acil servislerde biyomedikal cihazların etkin ve doğru kullanımı, kritik hastaların stabilizasyonu ve bakım kalitesinin sürdürülmesinde hayati bir rol oynamaktadır.

Monitörizasyon sistemleri, defibrilatörler ve mekanik ventilatörler gibi cihazlar, hastanın fizyolojik durumuna dair anlık veriler sunarak tedavi kararlarının temelini oluşturur. Ancak literatür, hemşirelerin bu cihazlara yönelik teknik bilgi düzeyleri ile uygulama becerileri arasında bazen ciddi boşluklar olduğunu göstermektedir. Etkili cihaz kullanımı, sadece cihazı fiziksel olarak çalıştırabilme yeterliliği ile sınırlı olmayıp, elde edilen verilerin hastanın klinik tablosuyla ilişkilendirilerek doğru yorumlanmasını da kapsamaktadır (Hwang & Kim, 2022). Biyomedikal cihazların kullanımında karşılaşılan hatalar genellikle insan faktörleri çerçevesinde değerlendirilmektedir. Acil servislerdeki yüksek iş yükü, zaman baskısı ve karmaşık teknolojik arayüzler; hatalı ayar yapılmasına veya cihaz alarmlarının yanlış yorumlanmasına sebebiyet verebilmektedir. Özellikle alarm yorgunluğu, hemşirelerin kritik alarmlara karşı duyarsızlaşmasına neden olarak hasta güvenliğini tehdit eden en önemli unsurlardan biri olarak öne çıkmaktadır (Lewandowska & ark., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü, bu hataların azaltılması için sistemlerin insanın bilişsel sınırlılıklarını (dikkat dağınıklığı, yorgunluk) kompanse edecek şekilde tasarlanması ve hemşirelerin bu sınırlılıkların bilincinde olarak eğitilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Hemşirelerin cihaz kullanımındaki doğruluk oranları, sürekli eğitim ve simülasyon temelli öğrenme modelleriyle doğrudan ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, sadece teorik kılavuzlara dayalı eğitimin cihaz üzerindeki pratik hataları önlemede yetersiz kaldığını; buna karşın simülasyon temelli eğitimlerin hemşirelerin durumsal farkındalıklarını artırdığını göstermektedir (Aghamohammadi & ark., 2021). Cihaz verilerinin klinik bulgularla entegre edilememesi, teknolojiye körü körüne güven duyulmasına ve cihazdaki olası kalibrasyon hatalarının fark edilememesine yol açabilir. Bu durum, yanlış tedavi girişimlerini tetikleyebileceği için hemşirelerin cihazın sunduğu veriyi her zaman klinik gözlemlerle (manuel nabız kontrolü, solunum paterninin izlenmesi vb.) teyit etmesi etik ve mesleki bir sorumluluktur.

Sonuç olarak, acil servislerde biyomedikal cihaz yönetimi, teknolojik yetkinlik ile klinik uzmanlığın bir sentezidir. Hemşirelerin cihaz kullanımına yönelik bilgi düzeylerinin güncellenmesi ve insan faktörlerinden kaynaklanan hataların minimize edilmesi, hasta güvenliği kültürünün yerleşmesi açısından esastır. Bu bağlamda, biyomedikal cihazlara yönelik sürekli mesleki gelişim faaliyetleri, acil servislerde bakım kalitesini artıran ve tıbbi hataları azaltan temel bir strateji olarak kabul edilmelidir.

4.3. Yapay Zekanın Acil Servislerde Kullanımı

Travma yönetiminde yapay zeka (AI), kritik zaman diliminde sağlık profesyonellerinin karar verme mekanizmalarını hızlandırmak ve hata payını minimize etmek için kullanılır. Özellikle büyük veri setlerini saniyeler içinde analiz edebilmesi AI'yi benzersiz bir yardımcı haline getirmektedir (Dash & ark., 2024).

AI'nın en yaygın ve başarılı olduğu alan görüntü işlemedir. Günümüzde AI ile görüntü işleme çok yaygın olarak yapılmakta olup, bu konuda neredeyse her hastalıkla ilgili veri setleri kullanılarak sınıflandırmalar ve tespitler yapılmıştır. AI Acil servislerde de hızlı karar verme adına ve riskleri azaltmak adına birçok amaçla kullanılmaktadır (Hunter & Smith, 2025; Liang & Zhang, 2024).

- Beyin tomografilerinde (BT) intrakraniyal kanamaları veya batin içi serbest sıvıyı (FAST) radyologdan daha hızlı fark ederek sistemi uyarabilir.
- Gözden kaçabilecek küçük kemik çatlaklarını veya pnömotoraks bulgularını otomatik olarak işaretleyebilir.
- Hastanın hayati bulgularını (nabız, tansiyon, solunum sayısı vb.) analiz ederek hastanın durumunun kötüleşip kötüleşmeyeceğini öngörebilir.
- Hastanın demografik verileri ve yaralanma mekanizmasını kullanarak sağkalım şansını hesaplar ve kaynakların en ağır hastaya yönlendirilmesini sağlar.
- Geleneksel yöntemlerle henüz fark edilemeyen gizli şok belirtilerini, hemodinamik verileri takip ederek doktorlardan saatler önce tespit edebilir.
- Masif travmalarda hangi hastanın ne kadar kan ürününe ihtiyaç duyacağını belirlemek hayati önem taşır. AI Algoritmaları, hastanın başvuru anındaki verilerine bakarak kan nakli gerekip gerekmeyeceğini, MTP (Massive Transfusion Protocol)'ye göre önceden tahmin edebilir (Strickland & ark., 2023).
- Karmaşık travma vakalarında atlanması muhtemel adımları gerçek zamanlı olarak hatırlatan dijital asistanlar geliştirilmektedir. Hastanın tıbbi geçmişini (alerjiler, kullanılan ilaçlar) hızla tarayarak travma ekibini potansiyel ilaç etkileşimleri konusunda uyarır.

Güncel literatür, AI algoritmalarının özellikle yüksek stres altındaki acil servis ortamlarında hastalıklara ait veri setlerini saniyeler içinde analiz ederek insan hatasını minimize ettiği vurgulanmaktadır (Gidwani & Jain, 2023; Liang & Zhang, 2024). Günümüzde AI modelleriyle sınıflandırma ve tanı koyma algoritmalarına ait programlar hem bilgisayar ortamında, hem de mobil telefonlara yüklenerek kullanım kolaylığı da sağlamaktadır.

5. LİTERATÜR ÖRNEKLERİ

Sağlık hizmetlerinin en dinamik ve kaotik birimi olan acil servislerde sunulan bakımın kalitesi; hemşirelerin klinik muhakeme yetenekleri, stres yönetimi

kapasiteleri, etik duyarlılıkları ve gelişen teknolojilere adaptasyon süreçleri ile doğrudan ilişkilidir. Acil servis hemşireliği, belirsizliğin yüksek olduğu ve saniyelerle ölçülen karar alma süreçlerini içeren bir uzmanlık alanıdır.

Sağlık profesyonellerinden biri olan hemşirelerde klinik muhakeme, yalnızca teorik bilginin uygulanması değil, verilerin hızla sentezlenerek hipotez geliştirilmesi sürecidir (Avcı & Başer, 2019). Ancak bu zihinsel süreç, acil servislerin fiziksel ve psikolojik çalışma koşullarından bağımsız değildir. Johnston ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan sistematik inceleme, acil servis çalışma ortamının hemşirelerin algısını ve dolayısıyla karar verme isabetliliğini doğrudan etkilediğini ortaya koymuştur. Özellikle aşırı iş yükü ve kaotik ortam, hemşirelerin bilişsel yükünü artırarak klinik hatalara zemin hazırlayabilmektedir.

Acil hemşireliğinde stres faktörü, karar verme mekanizmalarını bozan en temel unsurdur. Jennings ve arkadaşları (2018), stresin acil hemşirelerinin klinik kararları üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, stres düzeyi arttıkça hemşirelerin dikkat odaklarının daraldığını ve seçenekleri değerlendirme yeteneklerinin zayıfladığını saptamıştır. Bu durum, Labrague ve arkadaşlarının (2018) vurguladığı stresle başa çıkma stratejilerinin önemini pekiştirmektedir. Stres yönetimi becerisi zayıf olan hemşirelerde görülen mesleki tükenmişlik, sadece bireysel bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda Adriaenssens ve arkadaşlarının (2015) belirttiği gibi, 25 yıllık literatür birikiminin gösterdiği üzere hasta güvenliğini tehdit eden sistematik bir risk faktörüdür.

Acil servislerin ilk ve en kritik basamağı olan triyaj süreci, hemşirelerin klinik muhakeme yeteneklerinin en somut uygulama alanıdır. Afaya ve arkadaşları (2017) ile Duko ve arkadaşlarının (2019) farklı ülkelerde yayımladıkları çalışmalar, hemşirelerin triyaj konusundaki bilgi düzeyleri ile uygulama becerileri arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak Branowicki ve arkadaşları (2017), bilginin yanı sıra deneyim faktörünün triyaj kararlarındaki doğruluk payını artırdığını savunmaktadır. Bu noktada, geleneksel eğitim yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda sanal gerçeklik (VR) gibi inovatif yaklaşımlar devreye girmektedir. Smith ve Thompson (2023), VR simülasyonlarının hemşirelerin durumsal dayanıklılığını artırmada konvansiyonel yöntemlerden daha etkili olduğunu deneysel olarak kanıtlamıştır. Özellikle 6 Şubat depremleri sonrası yapılan incelemeler, afet yönetimi ve triyaj gibi yüksek stresli becerilerin kazanılmasında VR teknolojilerinin vazgeçilmez bir eğitim aracı haline geldiğini doğrulamaktadır (Yavuz ve Çelik, 2024).

Tartışmanın bir diğer boyutu ise etik duyarlılık ve moral distress (ahlaki sıkıntı) kavramıdır. Wolf ve arkadaşları (2017), acil hemşiresinin doğru olan müdahaleyi bilmesine rağmen çevresel veya sistemsel engeller nedeniyle bunu gerçekleştirememesinin yarattığı ahlaki yükü omuzlarda taşınan bir yük olarak tanımlamaktadır. Lützen ve arkadaşları (2006) tarafından geliştirilen etik duyarlılık kavramı, hemşirenin hastanın savunmasızlığını fark etme yetisi olarak

bu süreçte koruyucu bir rol oynamaktadır. Başer ve arkadaşları (2020), etik duyarlılığı yüksek hemşirelerin hasta haklarını koruma konusunda daha proaktif bir tutum sergilediklerini saptamıştır. Bu durum, International Council of Nurses (ICN, 2021) etik kodlarında belirtilen hasta savunuculuğu rolüyle de örtüşmektedir.

Sağlık profesyonellerinden biri olan hemşirelerin biyomedikal cihazların kullanımı ve yapay zeka (AI) entegrasyonu, modern acil hemşireliğinin teknik yüzünü oluşturmaktadır. Aghamohammadi ve arkadaşları (2021), cihaz kullanımındaki yetersizliklerin doğrudan hasta güvenliğini etkilediğini vurgularken; Lewandowska ve arkadaşları (2020), alarm yorgunluğu gibi teknoloji kaynaklı stresörlerin hemşirelerin duyarlılığını azalttığına dikkat çekmektedir. WHO (2011) verileri, bu noktada insan faktörleri prensiplerinin uygulanmasının önemini hatırlatmaktadır. Literatürdeki bir çok çalışma; yapay zeka destekli karar destek sistemleri, hemşirelerin üzerindeki bilişsel yükü azaltarak daha güvenli bir acil bakım ortamı sağlayabilecektir (Rogers & ark.,2020; Gidwani & Jain, 2023).

Sonuç olarak; acil hemşireliği, teknik becerinin ötesinde bilişsel esneklik, etik farkındalık ve teknolojik adaptasyon gerektiren bütüncül bir süreçtir. Hemşirelerin liderlik özelliklerinin desteklenmesi ve sürekli eğitim programlarının teknolojiyle zenginleştirilmesi, acil bakım kalitesinin kanıta dayalı uygulamaların kurumsallaşmasının sürdürülebilirliği açısından temel zorunluluktur.

KAYNAKÇA

- Adair, J. (2013). *Decision making and problem solving* (2. bs.). London: Kogan Page.
- Adriaenssens, J., De Gucht, V., & Maes, S. (2015). Determinants and prevalence of burnout in emergency nurses: A systematic review of 25 years of research. *International Journal of Nursing Studies*, 52(2), 649-661.
- Afaya, A., Azongo, T. B., & Yakong, V. N. (2017). Assessing the knowledge and practice of triage among nurses working in the emergency departments of public hospitals in the Tamale Metropolis, Ghana. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 6, 1-7.
- Aghamohammadi, D., Dadkhah, B., & Aghamohammadi, M. (2021). Nurse's knowledge and ability regarding the use of electro-medical devices in critical care units. *Journal of Client-Centered Nursing Care*, 7(1), 59-66.
- American College of Surgeons. (2018). *ATLS: Advanced trauma life support student course manual* (10. bs.). Chicago, IL: American College of Surgeons.
- Avcı, E. Ö., & Başer, M. (2019). Klinik karar verme sürecinde hemşirelerin liderlik özellikleri. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 115-121.
- Başer, G., Avcı, İ., & Doğan, S. (2020). Hemşirelerin etik duyarlılıkları ile hasta haklarını koruma tutumları arasındaki ilişki. *Etik Karar Verme ve Hemşirelik Dergisi*, 3(1), 22-34.
- Branowicki, P., Dykes, P. C., & Samal, L. (2017). Impact of experience on triage decision accuracy. *Journal of Emergency Nursing*, 43(3), 207-215.
- Burston, A. S., & Tuckett, A. G. (2013). Moral distress in nursing: Contributing factors, outcomes and interventions. *Nursing Ethics*, 20(3), 312-324.
- Carpenter, C. R., Gerson, L. W., Braunabaum, M. A., Galvin, R., & Williams, J. (2014). Triage of the geriatric patient. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(4), 811-826.
- Connolly, M., Jacobs, S., & Scott, K. (2018). Clinical leadership, structural empowerment and psychological empowerment of registered nurses working in an emergency department. *Journal of Nursing Management*, 26(7), 947-955.
- Courtenay, M. (2013). *Emergency care: Nursing care and management*. Oxford: Blackwell Science.
- Dash, S., Shakyawar, S. K., Sharma, M., & Kaushik, S. (2024). Big data in healthcare: Management, analysis. *Journal of Big Data*, 11(1), 22-45.
- Duko, B., Geja, E., Zewdie, M., & Mekonnen, M. (2019). Triage knowledge and skills among nurses in emergency departments of public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Research Notes*, 12(1), 1-6.

- Eşer, İ., Khorshid, L., & Denat, Y. (2011). Hemşirelikte karar verme süreci. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 27(2), 73-82.
- Fakhr-Movahedi, A., Salsali, M., Negarandeh, R., & Rahnavard, Z. (2011). Exploring contextual factors of the nurse-patient relationship: A qualitative study. *Koomesh*, 13(1), 23-34.
- Fathoni, M., Sangchan, H., & Songwathana, P. (2013). Relationships between triage knowledge, training, working experiences and triage skills among emergency nurses in East Java, Indonesia. *Nurse Media Journal of Nursing*, 3(1), 511-525.
- Fernandez, R., Lord, H., Halcomb, E., Moxham, L., Middleton, R., Alananzeh, I., & Ellwood, L. (2020). Implications for COVID-19: A systematic review of nurses' experiences of working in acute care settings during a pandemic. *Nursing Outlook*, 68(6), 689-705.
- Gidwani, R., & Jain, S. (2023). Artificial intelligence in emergency medicine: A review of current applications and future directions. *Emergency Medicine Journal*, 40(5), 342-350.
- Gonzalez, M. J., Rubiano, A. M., & Puyana, J. C. (2020). Early physiological management and prevention of secondary injury in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 89(3), 521-529.
- Hunter, J., & Smith, C. (2025). *Digital transformation in trauma care: AI and robotics integration*. London: Academic Press.
- Hwang, J. I., & Kim, S. W. (2022). Impact of medical device use errors on patient safety: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14352.
- International Council of Nurses (ICN). (2021). *The ICN code of ethics for nurses*. Cenevre: ICN.
- Isır, A. B., Dülger, H. E., & Yıldırım, C. (2006). Acil hemşiresinin görevleri ile hukuksal ve etik sorumlulukları. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 6, 90-96.
- Jennings, N., Clifford, S., Fox, A., O'Connell, J., & Gardner, G. (2018). The impact of stress on emergency nurses' clinical decision-making. *Journal of Clinical Nursing*, 27(1-2), 343-352.
- Johnston, A., Abraham, L., Greenslade, J., Thom, O., Carlstrom, E., Wallis, M., & Fitzgerald, G. (2016). Review article: Staff perception of the emergency department working environment: Integrative review of the literature. *Emergency Medicine Australasia*, 28(1), 7-26.
- Jones, R., Miller, J., & Davis, L. (2021). Limitations of traditional disaster training in healthcare: A longitudinal study. *Journal of Nursing Education and Practice*, 11(4), 12-25.

- Karadağ, A., & Taşçı, S. (2016). Hemşirelik süreci ve eleştirel düşünme. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 25(2), 92-98.
- Kim, Y. S., Park, J. W., You, M. A., Seo, Y. S., & Han, S. S. (2018). Sensitivity to ethical issues in clinical nursing practice: A systematic review. *International Nursing Review*, 65(3), 345-356.
- Labrague, L. J., McEnroe-Petitte, D. M., Gloe, D., Thomas, L. S., Papathanasiou, I. V., & Tsaras, K. (2018). A literature review on stress and coping strategies in nursing students. *Journal of Mental Health*, 27(5), 471-480.
- Lewandowska, K., Weisbrot, M., Ciebia, M., Taradaj, J., & Panczyk, M. (2020). Alarm fatigue among nurses working in intensive care units and emergency departments: A systematic review. *Sensors*, 20(24), 7114.
- Liang, Y., & Zhang, H. (2024). Deep learning for automated fracture detection in trauma: A meta-analysis of recent clinical trials. *Radiology: Artificial Intelligence*, 6(2), e230015.
- Lützn, K., Dahlqvist, V., Eriksson, S., & Norberg, A. (2006). Developing the concept of moral sensitivity in health care practice. *Nursing Ethics*, 13(2), 187-196.
- Özdaş, İ., & Kızılkaya, M. (2021). Acil servis hemşirelerinin algıladıkları stres kaynakları: Nitel bir araştırma. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 8(1), 64-70.
- Papagiannis, A. (2010). Talking with the patient: Fundamental principles of clinical communication and announcement of bad news. *Medical Time Northwestern Greece*, 6(Supplement), 43-49.
- Rogers, F. B., Horst, M. A., Becher, R. D., & Miller, J. A. (2020). Artificial intelligence in trauma: A review of the past, present, and future. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 89(1), 1-8.
- Smith, A., & Thompson, K. (2023). Virtual reality vs. traditional methods in emergency nursing: A comparative analysis of situational resilience. *International Journal of Disaster Risk Management*, 15(2), 145-160.
- Strickland, M., Nguyen, A., Wu, S., Suen, S. C., Mu, Y., & Matsushima, K. (2023). Assessment of machine learning methods to predict massive blood transfusion in trauma. *World Journal of Surgery*, 47, 2340-2346.
- Sungur, E., Aksoy, B., Biçer, S., & Aydoğan, G. (2009). Acil servis hemşireleri arasında triyaj bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *JOPP Dergisi*, 1(1), 14-18.
- Şentürk, S., & Alkan, S. (2023). Hemşirelikte klinik karar verme süreci ve etkileyen faktörler: Sistematik bir derleme. *Sağlık Bilimlerinde Değişim ve Gelişim Dergisi*, 6(1), 15-28.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2025). 2024 yılı sağlık istatistikleri yıllık ve 2025 yılı projeksiyon raporu. Ankara: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü.

- Tarhan, M. A., & Akın, S. (2016). Triyaj uygulamalarında hemşirelerin rolleri ve adli vaka yönetimi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 170-174.
- Türkiye Acil Tıp Derneği. (2025). *Türkiye'de acil servis kullanımları ve 2025 yılı projeksiyon analizi: Acil servis yoğunluğu ve çözüm önerileri raporu*. Ankara: TATD Yayınları.
- Wolf, L. A., Perhats, C., Delao, A. M., Moon, M. D., Clark, P. R., & Zavotsky, K. E. (2017). It's a burden you carry: Describing moral distress in emergency nursing. *Journal of Emergency Nursing*, 43(1), 37-46.
- World Health Organization (WHO). (2011). Patient safety: Ethical considerations. Erişim adresi: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/63282949-ffc0-4ac7-b169-2f1ecf9ab400/content>
- World Health Organization (WHO). (2011). Why applying human factors is important for patient safety. Erişim adresi: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/curriculum-guide/resources/ps-curr-handouts/course02_handout_why-applying-human-factors-is-important-for-patient-safety.pdf
- World Health Organization (WHO). (2018). *Global status report on road safety 2018*. Cenevre: WHO Press.
- Yavuz, B., & Çelik, S. (2024). 6 Şubat depremleri sonrası hemşirelik eğitiminde dijital dönüşüm: Sanal gerçeklik uygulamalarının afet yönetimi becerilerine etkisi. *Afet ve Risk Dergisi*, 7(1), 45-58.
- Yu, M., Li, J., & Zhang, J. (2018). The role of nurses in disaster relief efforts: A systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 74(8), 1780-1791.

BÖLÜM 44

Skvamöz Hücreli Karsinom: Ayrıcı Tanısı, İntraoral Bulguları ve Tedavi Protokolleri

Nesrin Buse Barın¹

¹ Uzm. Dt., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1160-8690

1. GİRİŞ

Oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC), malign bir epitelyal tümördür ve ağızdaki maligniteler arasında %90lık bir oranla en çok rastlanan kanserdir (Huang et al., 2007; Shah & Gil, 2009). Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalık WHO'nun verilerine göre en ölümcül 8 kanser arasındadır(Özbyrak & Pekiner, 2016). Tüm vakalardaki 5 yıl sağkalım fark edilebilir bir şekilde değişim göstermemiştir. Genel olarak tamamen iyileşmiş vakalardaki sağkalım %56 - %58 arasındadır (Bell et al., 2007). 2cm'den küçük lezyonlar için bu oran %95'lere kadar çıkmaktadır(Özbyrak & Pekiner, 2016).Buradaki en önemli şey hastalığın erken evrede teşhisidir(de Araújo Júnior et al., 2008).

OSCC'nin hücrel orijini keratinositlerdir. Her kanser gibi DNA mutasyonu kaynaklıdır. Mutasyon genellikle spontandır fakat kimyasal, fiziksel veya mikrobiyal olmak üzere çeşitli mutajenlere maruz kalınmasıyla artar. DNA'daki bu çeşitli değişiklikler, normal bir keratinositte, normalden daha az kontrollü bir şekilde çoğalma yeteneği ile karakterize olan bir premalign veya potansiyel olarak kötü huylu bir keratinosite doğru ilerleyebilir. Hücreler bağımsız hale gelir ve epitelyal bazal membran boyunca istila eder ve nihayetinde lenf düğümlerine, kemiğe, beyne, karaciğere ve diğer bölgelere metastazla karakterize gerçek bir kanser görüntüsü oluşur(Scully & Bagan, 2009).

1. ETİYOLOJİ

OSCC'lerin %95'inden fazlası 40 yaş üzerindeki insanlarda izlenir ve erkeklerde kadınlardan 2 kat fazladır fakat bunun sebebinin erkeklerin risk faktörlerine daha fazla maruz kalması olduğu düşünülmektedir (Özbyrak & Pekiner, 2016). Özellikle sigara ve alkol kullanımı en önemli etkenlerdendir. Betel yaprağı kullanımı, radyasyona maruziyet, enfeksiyonlar, düşük immunité, meyve ve sebzeden eksik diyet, HPV virüsü, oral hijyen eksikliği, dental travma da bazı vakalarla ilişkilendirilir. Yaşam tarzıyla ilgili birçok faktör etkilidir fakat genetik ve çevre de çok büyük rol oynar (Bektas-Kayhan et al., 2014; D'Souza et al., 2007; Petti & Scully, 2010).

2. YERLEŞİM

OSCC, ağızda her bölgede görülebilse de genellikle dilin lateral ve ventral yüzeyi ve ağız tabanında yaygındır(Brandizzi et al., 2008; HIRATA et al., 1975; Oliver et al., 1996). Diğer alanlar ise bukkal mukoza, retromolar bölge, diş eti, yumuşak damak ve nadir olarak sert damaktır(Haya-Fernández et al., 2004).

3. SEMPTOMLAR

Ağrı, ağız kanseri hastalarında yaygın bir semptomdur ve hastaların ana şikayetlerinin %30-40ını oluşturur (Cuffari et al., 2006). Ağrı ana semptom olsa

da genelde lezyonlar fark edilebilir büyüklüğe eriştiğinde ve hasta tıbbi yardım için başvurduğunda ortaya çıkar. Yani erken dönem kanserler genellikle fark edilmeden ilerler çünkü asemptomatiktir (Scully & Bagan, 2009). Yine de dil ve ağız tabanı gibi bazı yerlerde erken evrelerde ağrı gözlenebilir (Barnes, 2005). Ülserasyon, şişlik, dilin hareketliliğinin azalması, kulak ağrısı, kanama, dişlerde mobilitate, nefes almada problem, konuşmada zorluk, disfaji, protez kullanmada problem, trismus ve parestezi diğer semptomlardandır (Al-Rawi & Talabani, 2008; Haya-Fernández et al., 2004). Hastalarda nadiren diğer semptomlar olmadan sadece servikal lenfadenopati izlenebilir. Terminal dönemdeki bulgular ise ciltte fistül, kanama, ileri seviyede anemi ve kaşeksidir (Milian et al., 1993).

4. KLİNİK GÖRÜNÜM VE TANI

OSCC'nin birçok değişik klinik görünümü olabilir: Lökoplaki, verrüköz lökoplaki, eritrolökoplaki veya eritroplakiyi andırabilir. Bunlardan herhangi biri sınırları belirsiz nekrotik görünümlü bir ülser veya verrüköz, pürüzlü ya da daha düzgün yüzeyle ekzofitik bir kitleye dönüşebilir. Sekonder enfekte olan kadar ağrısızdır (Bagan et al., 2010; Neville & Day, 2002; Scully & Bagan, 2009) (Tablo 1).

Klinik görünüm ileri aşamalarda o kadar karakteristiktir ki genellikle net bir malignite şüphesi vardır (Sankaranarayanan et al., 2016). Aksine, erken evrede yanlış tanı koymak çok mümkündür (Shugars & Patton, 1997). Tanıyı biyopsi ve histopatolojik inceleme ile belirlemek her zaman gereklidir çünkü klinik özellikler tek başına yetersizdir (Rapidis et al., 2009; Scully et al., 1986). Bir klinisyen her zaman ağız mukozasını ve özellikle dilin kenarları ve ağız tabanı gibi yüksek riskli bölgeleri kapsamlı bir klinik incelemeye almalıdır. Ağız boşluğu ile birlikte, metastazları temsil edebilen boyun kitlelerini aramak için servikal lenf düğümlerinin palpe edilmesi önerilir (Scully & Bagan, 2009)

Uyarıcı Klinik Bulgular:

Uyarıcı Röntgen Bulguları:

• İyileşmeyen yara • Yüzey düzgünlüğünün bozulması • Hacim ~~artışı~~ • Kanama • Spontan ağrı • Palpasyonda ağrı • Ağızda kötü tat (nekrotik oluşumlar- da) • Halitozis (nekrotik oluşumlarda) • Lenfadenopati • Parestezi • Dişlerde lüksasyon • Hızlı kilo kaybı (ağırlığın %10 ka- darı)	• Sınır belirginliği olmayan radyolüsent alan (güve yeniği tarzında) • Işınsal periostal reaksiyon • Çanak veya girintili çıkıntılı dantel şeklinde osteolitik alanlar • Osteolitik görüntü ile birlikte opasite alanları • Multifokal lezyonlar • Dişlerde rezorbsiyon • Yüzer diş görüntüsü *Ossc genelde ancak geç dönemlerde rady- olojik olarak belirlenebilen osteolitik değışi- klik yaptığı gözlenmiştir.

(Özbyrak & Pekiner, 2016)

Tablo 1: Malignite Potensiyali Taşıyan Bozukluklar (Scully & Bagan, 2009)

<i>Malign potansiyel ihtimali</i>	<i>Lezyon/Hastalık</i>	<i>Bilinen Etyolojik Faktör</i>
<i>Çok yüksek +%85</i>	Eritroplaki	Sigara / Alkol
<i>Bazı Durumlarda</i>	Aktinik Şelitis	Güneş ışığı
<i>Yüksek +%30</i>	Kronik Kandidiyozis (Kandidiyal Lökoplaki)	Candida Albicans
	Diskeratozis Konjenita	Genetik
	Lökoplaki (non-homojen)	Sigara / Alkol
	Proliferatif Lökoplaki	VerrüközHPV? (Genelde sigara/alkol öyküsü yok)

<i>Düşük < %5</i>	Sublingual Submukoz Fibroz	Keratoz Sigara / Alkol Areca nut
	Sifilitik Lökoplaki	Treponema Pallidum
	Xeroderma Pigmentosum	Genetik
	Atipik İmmünite Zayıflığı	HPV
	Diyabet	İdiopatik
	Diskoid	Lupus
	Eritamatozus	Otoimmün
	Fanconi Sendromu	Genetik
	Liken Planus	İdiopatik
	Peterson-Kelly-Brown Sendromu	(Siderofenik Demir Eksikliği)
	Disfaji, Sendromu)	Plummer-Vinson
	Skleroderma	Otoimmün

5. HİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

6.1. İmmüno-histokimyasal İncelemede Kullanılan Bazı Tümör Belirteçleri

-Ki-67 antijeni: Sadece proliferen olan hücrelerde bulunan bir proteindir.

-Tümör supresör protein-53 (TP-53): Genomun gardiyanı olarak da tanımlanan p53 proteini, karmaşık etkilere sahip ve hücre siklusunu baskılayan bir proteindir.

-Bcl-2 proteini: Antiapoptotik proteinlerdendir.

-Siklo-oksijenaz enzimi (COX-2): İnflamasyonda rol oynar, inhibasyonu bazı kanser türleri için korunma ve tedavi açısından önemlidir.

-Telomeraz enzimi: Embriyogenik ve erişkin kök hücrelerinde aktif olan bu enzim kanser hücrelerinde yeniden aktive olmaktadır.

-Tümör Nekrotizan Faktör (TNF): Doğal bağışıklık, hücre regülasyonu, hücre farklılaşması, apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip olup kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan sitokindir.

-EGFR: Proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyallerin iletim yollarını kontrol eden sistemin bir parçasıdır.

-c-Erb B2: EGFRye benzer davranış gösterir. Meme CAda tümörün biyolojik davranışını, tedavi ve prognozunu belirleyen çeşitli faktörler göstermiştir (Özbayrak & Pekiner, 2016; Scully & Bagan, 2009).

5.2. Tükürükte İmmüno-histokimyasal İnceleme

Tükürük %95-99,4'ü su olmak üzere çeşitli mineral, elektrolit, hormon, enzim, immunoglobulin, sitokinler ve diğer komponentlerden oluşmaktadır. OSCC'nin %75'inin ağız içinde tükürüğün en çok göllendiği ve temasta olduğu mukozal alanda yer alması tükürük belirteçlerinin ağız kanserlerinin saptanması bakımından önemli olabilir (Neville & Day, 2002; Özbayrak & Pekiner, 2016). HPV (16,18) epitelyal hücrelerde tümör yapıcı etkiye sahiptir. Tümör biyopsisi ile HPV DNA'sının tespiti, kanserlerin oral kavitedeki etkilerini göstermeyebilir. HPV DNA'sı tükürükte PCR yöntemiyle saptanmış ve doku örneğinden elde edilen DNA ile benzer olduğu belirtilmiştir (Özbayrak & Pekiner, 2016; Westra, 2014).

5.3. İleri Teknik Tanı İncelemeleri

-Polymerase Chain Reaction (PCR): In vitro koşullarda DNA dizilerinin çoğaltılması esasına dayanan basit, spesifik, hassas bir tekniktir.

-Flow Sitometrisi: Hücre veya partiküllerinin akmakta olan bir akışkanın içindeyken lazer ışığı ile aydınlatılan bir bölmeden geçirilerek karakteristiklerinin ölçülmesidir (24).

6. HÜCRESEL DEĞERLENDİRME

Şüpheli Lezyonun Toluidin Mavisiyle Boyanması: Bu boya dokularda hızlı bölünen hücrelere (inflamatuvar, rejeneratif ve neoplastik dokular gibi), oral premalign/malign lezyonlar ile ilişkili deoksiribonükleik asitte farklılaşma olan alanlara bağlanabilir.

Bu işlemde;

- 20 sn 30 ml %1'lik asetik asit ile
- 20'şer saniye iki kez su ile
- 5-10 ml %1'lik toluidin mavisi solüsyonu ile
- 1 dakika 30 ml %1'lik asetik asit ve su ile ağız çalkatılır.

İşlem sonrası boyalı alanların lokalizasyonu, boyutu ve boyanma yoğunluğu kaydedilir. Sağlıklı mukoza boyayı absorbe etmez fakat debrisle kaplı alanlar hatalı pozitif değeri verebilir. Sensitivitesi düşük bir yöntemdir (Özbayrak & Pekiner, 2016).

Özel Işıklı İnceleme: Işık esaslı tanı sistemleri şüpheli mukozal dokunun değişik formlarda ışık veya enerjiye maruz kaldığında farklı absorpsiyon ve refleksiyon profili sergileyebileceği kuramına dayanır. Displazik ve kanserli dokularda ışığın mavi-yeşil yoğunluğunda giderek artan düzeyde bir azalma meydana gelir (Özbayrak & Pekiner, 2016).

Smear İncelemesi (Oral Sitoloji): Eksfoliyatif sitoloji invaziv bir müdahale olmadığından her zaman başvurulabilecek bir araç olmakla birlikte sadece yüzeysel hücreler konusunda bilgi verdiği için yanlış negatif sonuç bakımından dikkatli olunmalıdır (Özbayrak & Pekiner, 2016).

Papanicolaou derecelendirmesi:

I. derece: normal bulgu, atipik hücre yok, çekirdek-stoplazma ilişkisi normal

II. derece: çok az atipik hücre malign değişiklik işareti yok, hücreler normaldir. İri, yuvarlak çekirdekli ara tabaka ve yüzey tabaka hücreleri hafif iltihabi, denjeneratif-rejeneratif metaplastik değişimler vardır.

III. derece: atipik hücrelerde artma. Büyük çekirdeklerde kromatin yapısında bulutlanmalar görülür. Biyopsi yapılması uygun olabilir. İltihabi değişiklikler için de bu görüntü normaldir.

IV. derece: karsinom şüphesi, az sayıda fakat kesin malign değişim karakteristiği gösteren hücreler. Biyopsi kaçınılmazdır.

V. derece: karsinomatöz değişiklik. Histolojik inceleme şarttır.

7. HİSTOLOJİK İNCELEME/ BİYOPSİ

Biyopsi Endikasyonları

- Etiyolojisi belli olmayan, en az 2 hafta boyunca devam eden yüzeysel lezyon
- Lokal tedaviye 2 hafta cevap vermeyen şüpheli lezyonlar
- Hiperkeratotik değişiklikler
- Renk değişikliği yapan lezyonlar

- En az 2 haftadır devam eden, mukoza düzgünlüğü bozulmuş veya palpe edilen şişlikler, kitlesel lezyonlar

- Kemikte yıkım yapan iltihabi olmayan tüm lezyonlar

- Malignite ve premalignite özelliği taşıyan tüm lezyonlar (Özbayrak & Pekiner, 2016)

Biyopsi Türleri: Fırça biyopsisi, aspirasyon biyopsisi, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, insizyonel biyopsi, punch biyopsi tekniği, eksizyonel biyopsi.

8. TNM SİSTEMİNDE AĞIZ KANSERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 2: American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC) 8th Edition Clinical TNM staging criteria for Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas

<i>T stage</i>	
T _x	primer tümör değerlendirilemedi
T _{is}	carcinoma in situ
T ₁	tümör ≤ 2 cm ve DOI ≤ 5 mm
T ₂	tümör > 2 cm ama ≤ 4 cm ve DOI ≤ 10 mm veya tümör ≤ 2 cm with DOI > 5 mm, ≤ 10 mm
T ₃	tümör > 4 cm veya DOI > 10 mm
T _{4a}	Dudak mukozası: kortikal kemik, alveolar sinir, ağız tabanı, yüz derisi tutulumu Oral Kavite: Maksillar/mandibular kortikal kemik, maksiller sinüs ve yüz derisi
T _{4b}	Mastikatör boşluk, pterygoid alan, kafa tabanı ve karotid kılıfların dahil olması
<i>N stage</i>	
N _x	değerlendirilecek lenf bezi palpe edilmedi
N ₀	bölgesel lenf bezi metastazı tanımlanmadı
N ₁	tek ipsilateral 3 cm veya daha küçük lenf bezi, ENE
yok N _{2a}	tek ipsilateral 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük, ENE
yok	
N _{2b}	çoklu ipsilateral lenf nodları, hepsi 6 cm'den küçük, ENE yok
N _{2c}	kontralateral veya bilateral lenf bezi(ler) hepsi 6 cm'den küçük, ENE
yok N _{3a}	6 cm'den büyük lenf nodu/nodları
N _{3b}	ENE görülen herhangi lenf nodu/nodları

M stage

M₀. uzak metastaz yok
M₁ uzak metastaz var

DOI= Depth of invazion

ENE=Extranodal Extension

I. Evre = T₁N₀M₀
T₂N₀M₀

III. Evre = T₃N₂M₀
T₃N₃M₀

II. Evre = T₁N₁M₀
T₂N₁M₀

IV. Evre = uzak bölgede metastaz yapmış (M₁)
ile tüm T ve N kategorilerini kapsar

9. TÜMÖR DERECELENDİRMESİ

GI = diferansiye tümör dokusu GII = az diferansiye tümör dokusu

GIII = kötü diferansiye tümör dokusu

GIV = diferansiye olmamış tümör dokusu

10. TEDAVİ

OSCC tedavisi genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin birincil amacı kanseri ortadan kaldırmak, nüksü önlemek ve etkilenen kısımların biçimini ve fonksiyonunu mümkün olduğunca eski haline getirmektir. Spesifik bir tedavi yönteminin seçimi, karsinomun doğası ve hastanın genel durumu tarafından belirlenir. Karsinoma ile ilgili göze çarpan faktörler arasında etkilenen spesifik bölge, klinik boyut, lokal invazyonun boyutu, histopatolojik özellikler, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz yer alır. Hasta faktörleri yaş, genel sağlık durumu, daha önce tedavi edilmiş oral SCC öyküsü ve yüksek riskli alışkanlıkları içerir (Huang et al., 2007; Özbayrak & Pekiner, 2016).

Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve bunların kombinasyonları kullanılır (Mazon et al., 2009; Rapidis et al., 2009).

11.1. Cerrahi Tedavi

Lokal olarak gelişmiş OSCC’de birincil tedavi yöntemidir. Tedavideki en önemli şey kansersiz marjinler oluşturmaktır. Cerrahi eksizyonun sınırları BT ve MR gibi geleneksel görüntüleme teknikleri, palpasyon ve anormal dokunun nerde bittiğini gözlemleyerek ve rezeksiyon marjinde rezidüel kanser kalmaması için donuk kesit incelemesi ile birlikte belirlenir(Liao et al., 2013; Liao et al., 2007; Ow & Myers, 2011).

Marjin kalınlığını belirlemenin başka bir yolu da ultrasondur. Bu, kemik marjinlerini planlamak için yüksek mineral içeriği ve kemik patolojisi örneklerini değerlendirmek için dekalsifikasyon ihtiyacı göz önüne alındığında geleneksel görüntüleme analizlerine dayalı olarak belirlenmiştir (Liao et al., 2007). Ameliyatı planlarken, sadece birincil tümör lezyonunun değil, aynı zamanda cerrahi sınırın da dikkatli bir şekilde görüntülenmesi ve haritalanması kritik önem taşır.

Oral kavitenin farklı bölgelerindeki eksizyonlarda dokularda en az %20-30 küçülme beklenir (Mistry et al., 2005). Sınırlar gerektiğinde lenf bezlerini de içerebilir. Alt dudağın erken evre kanserlerinde V veya W şeklinde eksizyon ve primer dikiş en sık uygulanan yöntemlerdendir. Daha büyük tümörlerde lokal flapler, miyokütan flapler veya serbest mikrovasküler flaplerin kullanılması gerekli olabilir. Dudak ile sınırlı kalmış lezyonlarda 1-1,5 cmlik bir sağlam dokunun da rezeksiyon alanı içine alınması yeterlidir. Diğer oral kavite kanserlerinde bunu elde etmek için 2 cmlik sağlam doku çıkarılması gerekir. Bu bölgelerde parsiyel rezeksiyonlar, hemiglossektomi, total glossektomi, gerektiğinde marjinal mandibulektomi veya parsiyel mandibula rezeksiyonları, parsiyel maksilla rezeksiyonları uygulanabilecek cerrahi girişimlerdir.

Defektin şekline göre hem deri hem mukoza hem de kemiği tamir etmek üzere doku sağlanabilmesi ve transferi önemlidir. Cilt ve mukoza tamirlerinde genelde ön kol flebi, total glossektomi sonrası onarımda üzeri deri içeren kas kitlesi ve duyu siniri içeren flapler kullanılır. Dudak kanserlerinde erken evrede boyun diseksiyonu yaygın değildir ve hasta takibi yapılır. Bunun dışındaki ağız kanserlerinde rutin boyun ve lenf nodu diseksiyonu yapılır (Özbayrak & Pekiner, 2016). Pozitif cerrahi sınırlar, artan nüks oranları ve azalmış genel sağkalım oranları ile önemli prognostik etkilere sahip olup, kanserli bölümün tamamen çıkarılmasının önemini vurgulamaktadır (Jacobs et al., 1993).

11.1.2. Ablatif Cerrahide Yeni Geliştirilen Teknikler

11.1.2.1. Intraoperatif Ultrason

Oral kavitenin karmaşık yumuşak doku rezeksiyonu dolayısıyla invazyon derinliğini daha iyi tahmin edebilmek için kullanılabilecek ek araçtır. 1cm'lik derinlikteki klirensi haritalamak ve cerrahi sınırların yeterliliği için son rezeke edilen dokuyu incelemek için kullanılır(Baek et al., 2008; Tarabichi et al., 2018).

11.1.2.2. Intraoperatif Navigasyon

Görüntü kılavuz ve navigasyon sistemlerinin kullanımı, nöroşirürji ve kafa tabanı cerrahilerine sorunsuz bir şekilde dahil edilmiş ve cerrahinin hassasiyetini ve kalitesini büyük ölçüde artırmıştır. Bir planlama yazılımı ile birleştirildiğinde,

bu sistemler, tümörün rezeksiyon marjininin yazılım içinde “yer işaretlerinin” konumlandırılması dahil olmak üzere, rezeksiyonu sanal olarak planlamak için yazılımla birleştirilebilir. Bir çalışma sanal cerrahi planlama daha geniş marjinler ve patolojilerle daha iyi oryantasyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (Catanzaro et al., 2017). Diğer bir araştırmada bilgisayar destekli cerrahide daha kısa operasyon süresi ve azalmış komplikasyon olduğu belirtilmiştir (Bittermann et al., 2013).

11.1.2.3. Narrow Band Imaging

NBI, hemoglobinin absorpsiyon piklerine karşılık gelen görünür ışığın sadece iki spesifik dalga boyunun geçişine izin veren dar bant filtreli yeni bir endoskopik sistemdir. Bu filtreleme karsinogenez sırasında mukozal yüzeyde özellikle epitelyal bazal membranın hemen altında bulunan intraepitelyal papiller kılcık halka (IPCL) seviyesinde meydana gelebilecek mikrovasküler değişikliklerin görüntülenmesini sağlar. Küçük mukozal değişiklikleri görüntülememizi geliştirerek cerrahi planlamaya ve marjin değerlendirmesinin iyileştirilmesine yardımcı olacak bir gelişmedir (Yang et al., 2012).

11.1.2.4. Deep Learning (Derin Öğrenme)

Convolutional Neural Network (CNN, Evrimsel Sinir Ağı) tıpkı insan beyni gibi davranmak amacıyla birbiriyle uyum içerisinde çalışması gereken bilgi işleme merkezlerinden yani yapay nöronlardan oluşmuş modellerdir. Algoritmalar daha verimli ve çok yönlü hale geldikçe en sonunda bu teknoloji cerrahları intraoperatif olarak yönlendirebilecek ve farklı yapıların tanımlanmasında yardımcı olabilecektir. Son zamanlarda, CNN, OSCC'lerin video dizilerinde yüksek riskli bölgeleri belirlediği ve immediyat biyopsi ve histolojik değerlendirme ile % 88,3 doğruluk ortaya çıkaran bir klinik ortamına uygulanmıştır (Aubreville et al., 2017).

10.2. Adjuvan Radyoterapi (Postoperatif Radyoterapi)

Genelde cerrahiden 2-3 hafta sonra tümörün evresine göre yapılan destekleyici tedavidir.

Endike olduğu durumlar:

1. Yüksek grad'li tümörlerde
2. Cerrahi sınırın yakın ya da mikroskopik olarak pozitif olduğu durumlarda
3. Rekürren hastalık için cerrahi uygulandığında (histoloji ve cerrahi sınır ne olursa olsun)
4. Tümörün cildi, kemiği, siniri veya gland dışı yapıları invaze ettiği durumlarda

5. Büyük rezidüel veya ameliyatı mümkün olmayan tümörlerde
6. Bölgesel lenf bezi tutulumu varsa

Tedavi günde 1.8-2 Gy, haftada 5 gün, 5-6 haftada toplam 55-65 Gy olmak üzere konvansiyonel fraksiyon şemaları kullanılmaktadır. Primer bölgeye uygulanacak toplam doz düşük riskli hastalarda 55-66 Gy, tümörün tümüyle tedavi edildiği durumlarda ise toplam doz 70-74 Gy kadar yükselebilir. Palyatif radyoterapi ise tedavi şansı olmayan, uzak organ metastazlı veya radikal cerrahiye uygun olmayan çok yaşlı ve çok ileri evreli hastalarda tümör hacmini küçültmek ve semptomları azaltmak için yapılır (Özbyrak & Pekiner, 2016).

10.3. Kemoterapi

Bu tedavide kullanılan sitotoksik ve sitostatik ilaçların birçoğu DNA ya da RNA üzerine etki ederek protein sentezini bozar. Adjuvan kemoterapi tümörün boyutu, özelliklerine bakarak koruyucu tedavi olarak uygulanan kemoterapi, hormon tedavisi, akıllı ilaç ve radyoterapi tedavileri gibi yöntemlerle kanserin yenileme ihtimalini azaltmayı amaçlar (Özbyrak & Pekiner, 2016).

10.4. Yeni Tedavi Yaklaşımları

11.4.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT/ Intensity Modulated Radiotherapy)

Sağlıklı dokuları koruyarak hedef dokuda kabul edilebilir bir doz sağlama amaçlı yöntemdir. Bilgisayarla hastaya özel korumalar yazılır ve tedavi sırasında cihazın uygun bölümüne takılır. Minimal doz kullanılan bir yöntem olup yan etkileri %70 oranında azalttığı düşünülmektedir.

11.4.2. Görüntü Klavuzluğunda Radyoterapi (IGRT/ Image Guided Radiotherapy)

Tedavi odasında yapılan görüntüleme ile tedavi öncesi, sırası ve sonrasında görüntülemenin karşılaştırılıp uygulanan radyoterapinin doğruluğunu sistematik ve rastgele kurulum hatalarını ve fraksiyonlar arası organ hareketleri dikkate alınarak radyoterapinin uygulanmasıdır.

11.4.3. Stereotaktik Radyoterapi (SRT)

Stereotaktik olarak (hedefe görüntüler eşliğinde üç boyutta ulaşabilmek) işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır (Özbyrak & Pekiner, 2016).

11.4.4. Gen Tedavisi (Somatik Hücre Gen Tedavisi)

1. Replasman Gen Tedavisi: Hücre siklusu defektlerinin onarımı: Onkojen inaktivasyonu, tümör baskılayıcı gen aktivasyonu (Ferris et al., 2010)

2. İmmünoterapi: Tümöre karşı immün cevabın güçlendirilmesi
3. “İntihar” Gen Tedavisi (Genetik Prodrug Aktivasyon Tedavisi)
4. Antianjiyogenik Gen Tedavisi (Ferris et al., 2010; Kutlubay et al., 2011; ÖZCAN, 2007; UZUN & BEDER)

Fotodinamik Tedavi (FDT)

Yerel ya da sistemik ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen hedef lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak ortadan kaldırılması prensibine dayanan fotokemoterapi yöntemidir (Kutlubay et al., 2011).

KAYNAK

- Al-Rawi, N. H., & Talabani, N. G. (2008). Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clinical oral investigations*, 12(1), 15-18.
- Aubreville, M., Knipfer, C., Oetter, N., Jaremenko, C., Rodner, E., Denzler, J., Bohr, C., Neumann, H., Stelzle, F., & Maier, A. (2017). Automatic classification of cancerous tissue in laserendomicroscopy images of the oral cavity using deep learning. *Scientific Reports*, 7(1), 11979.
- Baek, C.-H., Son, Y.-I., Jeong, H.-S., Chung, M. K., Park, K.-N., Ko, Y.-H., & Kim, H.-J. (2008). Intraoral Sonography-Assisted Resection of T1-2 Tongue Cancer for Adequate Deep Resection. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 139(6), 805-810.
- Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral oncology*, 46(6), 414-417.
- Barnes, L. (2005). *Pathology and genetics of head and neck tumours* (Vol. 9). IARC.
- Bektas-Kayhan, K., Karagoz, G., Kesimli, M. C., Karadeniz, A. N., Meral, R., Altun, M., & Unur, M. (2014). Carcinoma of the tongue: a case-control study on etiologic factors and dental trauma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2225-2229.
- Bell, R. B., Kademani, D., Homer, L., Dierks, E. J., & Potter, B. E. (2007). Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(2), 229-236.
- Bittermann, G., Scheifele, C., Prokic, V., Bhatt, V., Henke, M., Grosu, A.-L., Schmelzeisen, R., & Metzger, M. C. (2013). Description of a method: computer generated virtual model for accurate localisation of tumour margins, standardised resection, and planning of radiation treatment in head & neck cancer surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 41(4), 279-281.
- Brandizzi, D., Gandolfo, M., Velazco, M. L., Cabrini, R. L., & Lanfranchi, H. (2008). Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina.
- Catanzaro, S., Copelli, C., Manfuso, A., Tewfik, K., Pederneschi, N., Cassano, L., & Cocchi, R. (2017). Intraoperative navigation in complex head and neck resections: indications and limits. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 12(5), 881-887.
- Cuffari, L., de Siqueira, J. T. T., Nemr, K., & Rapaport, A. (2006). Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 102(1), 56-61.

- D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., Westra, W. H., & Gillison, M. L. (2007). Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1944-1956.
- de Araújo Júnior, R. F., Barboza, C. A. G., Clebis, N. K., Adrianne, S., de Moura, B., & Costa, A. d. L. L. (2008). Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. inglesa*, 13(6), 3.
- Ferris, R. L., Jaffee, E. M., & Ferrone, S. (2010). Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *Journal of Clinical Oncology*, 28(28), 4390-4399.
- Haya-Fernández, M. C., Bagan, J., Murillo-Cortés, J., Poveda-Roda, R., & Calabuig, C. (2004). The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases*, 10(6), 346-348.
- HIRATA, R. M., JAQUES, D. A., CHAMBERS, R. G., TUTTLE, J. R., & MAHONEY, W. D. (1975). Carcinoma of the oral cavity. *Annals of surgery*, 182(2), 98-103.
- Huang, C.-H., Chu, S.-T., Ger, L.-P., Hou, Y.-Y., & Sun, C.-P. (2007). Clinicopathologic evaluation of prognostic factors for squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Journal of the Chinese Medical Association*, 70(4), 164-170.
- Jacobs, J. R., Ahmad, K., Casiano, R., Schuller, D. E., Scott, C., Laramore, G. E., & Al-Sarraf, M. (1993). Implications of positive surgical margins. *The Laryngoscope*, 103(1), 64-68.
- Kutlubay, Z., Pehlivan, Ö., & Engin, B. (2011). Fotodinamik tedavi. *Dermatoz*, 2(4), 391-404.
- Liao, C.-T., Lee, L.-Y., Hsueh, C., Lin, C.-Y., Fan, K.-H., Wang, H.-M., Ng, S.-H., Lin, C.-H., Tsao, C.-K., & Chen, I.-H. (2013). Comparative outcomes in oral cavity cancer with resected pT4a and pT4b. *Oral oncology*, 49(3), 230-236.
- Liao, C.-T., Ng, S.-H., Chang, J. T.-C., Wang, H.-M., Hsueh, C., Lee, L.-Y., Tsao, C.-K., Chen, W.-H., Chen, I.-H., & Kang, C.-J. (2007). T4b oral cavity cancer below the mandibular notch is resectable with a favorable outcome. *Oral oncology*, 43(6), 570-579.
- Mazeron, R., Tao, Y., Lusinchi, A., & Bourhis, J. (2009). Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral oncology*, 45(4-5), 402-408.
- Milian, A., Bagan, J., & Vera, F. (1993). Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a follow up study of 85 cases and analysis of prognostic variables. *Bulletin*

du Groupement International Pour la Recherche Scientifique en Stomatologie & Odontologie, 36(1-2), 29-35.

- Mistry, R. C., Qureshi, S. S., & Kumaran, C. (2005). Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *Journal of surgical oncology*, 91(2), 131-133.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 195-215.
- Oliver, A., Helfrick, J. F., & Gard, D. (1996). Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(8), 949-954.
- Ow, T. J., & Myers, J. N. (2011). Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 4(1), 1.
- Özbayrak, S., & Pekiner, F. (2016). Ağız Kanserleri: Erken Tanı Bakımından Dişhekimliği. *İstanbul: Quintessence*, 37-55.
- ÖZCAN, A. G. (2007). Gen tedavisi ve biyogüvenlik. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(1), 35-50.
- Petti, S., & Scully, C. (2010). Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? *Odontology*, 98(2), 144-152.
- Rapidis, A. D., Gullane, P., Langdon, J. D., Lefebvre, J. L., Scully, C., & Shah, J. P. (2009). Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral oncology*, 45(4-5), 299-300.
- Sankaranarayanan, R., Somanathan, T., Thomas, G., & Ramadas, K. (2016). Screening for oral cancer. In *Contemporary Oral Oncology: Biology, Epidemiology, Etiology, and Prevention* (pp. 423-444). Springer.
- Scully, C., & Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral oncology*, 45(4-5), 301-308.
- Scully, C., Malamos, D., Levers, B., Porter, S., & Prime, S. (1986). Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6547), 599-601.
- Shah, J. P., & Gil, Z. (2009). Current concepts in management of oral cancer—surgery. *Oral oncology*, 45(4-5), 394-401.
- Shugars, D. C., & Patton, L. L. (1997). Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. *The Nurse Practitioner*, 22(6), 105-132.
- Tarabichi, O., Kanumuri, V., Juliano, A. F., Faquin, W. C., Cunnane, M. E., & Varvares, M. A. (2018). Intraoperative ultrasound in oral tongue cancer

resection: feasibility study and early outcomes. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 158(4), 645-648.

UZUN, L., & BEDER, L. B. BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE GEN TEDAVİSİ UYGULAMALARI.

Westra, W. H. (2014). Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral oncology*, 50(9), 771-779.

Yang, S. W., Lee, Y. S., Chang, L. C., Hwang, C. C., & Chen, T. A. (2012). Diagnostic significance of narrow-band imaging for detecting high-grade dysplasia, carcinoma in situ, and carcinoma in oral leukoplakia. *The Laryngoscope*, 122(12), 2754-2761.

BÖLÜM 44

Yenidoğan Sarılığı

Ümit Ayşe Tandırcıoğlu¹

¹ Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1743-8194

Genel Bilgiler:

Sarılık yenidoğan döneminde sıklıkla görülen, bazı durumlarda tedavi gerektiren ve çoğunlukla zararsız gibi görünmesine karşın, uygun yaklaşım ve tedavi yapılmadığında kalıcı nörolojik sekellere ve hatta ölüme neden olan komplikasyonlara yol açabileceği için önemsenmeli ve dikkatle değerlendirilerek tedavi ve takip ihtiyacı belirlenmelidir (1-3).

Doğumdan sonra tüm yenidoğanlarda fizyolojik olarak indirekt bilirubin düzeyinde yükseklik görülür. Bu yükseklik genellikle hafiftir ve geçicidir. Fakat altta yatan risk faktörleri varlığında tedavi gerektiren düzeylere ulaşabilir. Hatta nadiren de olsa ciddi beyin hasarına neden olabilecek kadar yüksek ve tehlikeli seviyelere ulaşabilir. Bu durum kalıcı sakatlık yaratan nörolojik bir durum olan kernikterusa (kronik bilirubin ensefalopatisi) yol açabilir. Bu nedenle her ne kadar sık görülen ve fizyolojik bir durum olsa dahi sarılık ile getirilen bir yenidoğan bebeğin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tanım, epidemiyoloji, etiyoloji:

Sarılık, yetişkinlerde total bilirubin düzeyleri 2 mg/dL'yi aştığında sarılık görülür hale gelirken, yenidoğanlarda karakteristik olarak total bilirubin 5-7 mg/dL'yi aşınca kadar sarılık fark edilmeyebilir (1).

Bilirubin Hem (demir ve porfirin maddesinin birleşimi) katabolizması sonucu oluşan bir son üründür ve dolaşımda dört farklı formda bulunur (2):

- Albümine geri dönüşümlü olarak bağlanan konjuge olmayan (indirekt) bilirubin: Total bilirubinin büyük kısmını oluşturur.
- Albümine bağlı olmayan konjuge olmayan (indirekt) bilirubin: Nispeten küçük fakat potansiyel olarak nörotoksik bir fraksiyondur, serbest veya bağlanmamış bilirubin olarak bilinir.
- Konjuge (direkt) bilirubin: Hepatositten dolaşıma çıkan ve böbrek veya safra sistemi yoluyla kolayca atılabilen, esas olarak mono- ve diglukuronidlerden oluşan formudur.
- δ -bilirubin: Albümine kovalent olarak bağlanan konjuge bilirubindir.

Bilirubin üretimi, taşınması, alımı, konjugasyonu, atılımı ve yeniden emilimini içeren süreçler yenidoğan döneminin ilk birkaç gününde fizyolojik değişikliklere uğrar. Yaşamın ilk günlerinde bilirubin üretiminin yetişkinlere göre iki ila üç kat arttığını, tahmini olarak ortalama günde 8-10 mg/kg vücut ağırlığına ulaştığını göstermektedir. Yenidoğandaki bu artış birçok faktörle açıklanabilir. Yetişkinlerde 120 gün olan dolaşımdaki eritrosit ömrü yenidoğanlarda 70-90 gündür. Bunun sonucu zaten artmış bilirubin yapımı olan bir yenidoğanda, bilirubin konjugasyonun da tam olgunlaşmamış olması indirekt

bilirubinin artmasına neden olur. Hatta konjugasyon prematüre bebeklerde daha da immatürdür. Bu da indirekt bilirubinin yükselmesine neden olmaktadır. Bunlara ek olarak, enterohepatik dolaşımın bir parçası olan bağırsaktan emilen bilirubinde de artış vardır. Bu mekanizma, hem bağırsaktaki konjuge bilirubinden konjuge olmayan bilirubinin yeniden oluşmasına hem de konjuge olmayan bilirubinin bağırsak mukozası tarafından geri emilip dolaşımda artmasına neden olur.

Yenidoğanlarda indirekt bilirubinin yüksek seyretmesine neden olan en sık sebepler (1):

- A. Artmış bilirubin yapımı
 - 1. Hemolitik hastalık (immün aracılı)
 - a. Rh izoimmünizasyonu
 - b. ABO uyumsuzluğu
 - c. Alt grup uyumsuzluğu
 - 2. Hemolitik hastalık (kırmızı kan hücresinde enzim anormallikleri)
 - a. Glukoz-6-fosfor dehidrogenaz eksikliği
 - b. Piruvat kinaz eksikliği
 - 3. Hemolitik hastalık (kırmızı kan hücresi membran defektleri)
 - a. Herediter sferositoz
 - b. Eliptositoz
 - c. Piknositoz
 - 4. Hemolitik hastalık (hemoglobinopatiler)
 - a. Alfa-talasemi
 - b. Gama-talasemi
 - 5. Ekstravasküler kan (ör: sefal hematom)
 - 6. Polisitemi
 - 7. Artmış enterohepatik bilirubin dolaşımı
 - a. İntestinal obstrüksiyon
 - b. İleus, mekonyum plak, kistik fibrozis
- B. Hepatik bilirubin kleransında azalma
 - 1. Prematürite (geç prematüreler dahil)
 - 2. Hormon eksikleri
 - a. Hipotiroidizm
 - b. Hipopituitarizm
 - 3. Hepatik bilirubin alımında bozukluk
 - a. Patent duktus venozus
 - b. SLC01B1 gen polimorfizmleri
 - 4. Bilirubin konjugasyon bozuklukları
 - a. Crigler Najar sendromu tip 1

- b. Crigler Najar sendromu tip 1
- c. Gilbert sendromu

‘Anne sütü sarılığı’ ise yeterli anne sütü ve kilo alımı olmasına rağmen indirekt hiperbilirubineminin 3 aya kadar uzayabildiği bir durumdur. Genellikle patolojik değildir ve direkt bilirubin yüksekliği eşlik etmez. Ancak bir dışlama tanısı olduğu için uzamış sarılık ile gelen bebeklerde metabolik, endokrin, enfeksiyöz ve hematolojik sarılık etkenleri mutlaka dışlanmalıdır.

Klinik:

Bütün yenidoğanlarda total bilirubinin 2 mg/dL'ye eşit veya daha yüksek olması ile tanımlanan hiperbilirubinemi, yaşamın ilk haftasında görülür ve yaklaşık %85'inde çeşitli derecelerde sarılık mevcuttur. Her yenidoğan sarılığı riskli olmasa da riskli hastaları belirlemek önemlidir. Riskli bebekler, gebelik yaşı düşük olanlar (40 haftanın altındaki her hafta için risk artar), ilk 24 saat içinde sarılık saptananlar, fototerapi veya kan değişimi uygulanan kardeş öyküsü olanlar, ailede genetik geçişli hemolize neden olan hastalık öyküsü olanlar, emzirilmesi yetersiz olanlar, sefal hematoma veya belirgin ekimozu olanlar, Down sendromular ve diabetik anneden doğan makrozomik bebeklerdir (3).

İndirekt hiperbilirubinemi saptanan hastalar sıklıkla rutin kontrolleri sırasında veya bir aile bireyinin bebekte sarılığı fark etmesi ile sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Bebeğin genel durumu iyi veya altta yatan duruma göre hipoaktif olabilir. Vücut ağırlığı değerlendirilmeli, patolojik kayıp olup olmadığı saptanmalıdır. Patolojik vücut ağırlığı kaybı veya hipoaktivite varsa veya hasta prematüre ise mutlaka çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanına konsülte edilmelidir.

Laboratuvar/radyoloji:

Sarılıktan şüphelenildiğinde total, direkt ve indirekt bilirubin ölçümü mutlaka yapılmalıdır (4). Anne ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi risk durumunu belirlemek açısından oldukça önemlidir. Diğer tetkikler ise tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı, G6PD enzimi düzeyi, idrarda redüktan madde, beklenenden fazla kilo kaybı eşlik ediyorsa kan elektrolit düzeyleri, uzamış sarılık mevcut ise tiroid fonksiyon testleridir. Eğer direkt bilirubin yüksekliği veya geç başlangıçlı sarılık (1 haftadan sonra) saptanmış ise idrar tetkiki ve kültürü ile sepsis araştırması da yapılmalıdır.

Transkütanöz bilirubin ölçümü invaziv olmaması ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile tercih edilebilir. Fakat bilirubin düzeyi 14 mg/dl üzerinde olan, ilk 24 saatte sarılık görülenler, tedavi kararı alınan veya tedavi alan bebeklerde yanıltıcı sonuçlar nedeni ile kandan biyokimyasal ölçüm ile doğrulanması uygun olur (4).

Serum veya plazmadan kimyasal reaksiyonla ölçülen bilirubin düzeyleri altın standart olarak kabul edilmektedir.

Ayırıcı tanı:

İndirekt hiperbilirubinemi de altta yatan risk faktörleri iyi sorgulanmalıdır. Periferik yaymada hemoliz saptanmış ise hemoliz sebepleri araştırılmalı, hemoglobindeki düşüş takip edilmelidir. Örneğin ABO uyuşmazlığı tanısında mevcut ise sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, anne kan grubunun 0 bebeğin A ya da B olması, periferik yaymada sferositlerin görülmesi, retikülositin artması önemli ipuçlarıdır.

Bakteriyel enfeksiyonlar, bebeklerde hemoliz ve bilirubin yüksekliği ile karşımıza gelebilir. Sepsiteki bilirubin yüksekliğinin nedeni hemolize bağlı bilirubin yapımında artış olması veya konjugasyonun bozulmasına bağlı gerçekleşebilir. Bebeğin genel durumunun, aktivitesinin değerlendirilmesi, kan sayımı, periferik yayma, akut faz reaktanları, idrar incelemesi, idrar ve kan kültürleri ile bebeğin değerlendirilmesi önemlidir. Daha ağır vakalarda sepsise ikincil olarak gelişen dissemine intravasküler koagülasyon durumunda da hemoliz saptanabilir. Bunlara ek olarak bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlara sekonder olan hepatitler direkt bilirubinemiye neden olabilmektedir (2).

Konjenital hipotiroidizmde de UGT1A1 aktivitesi yetersizdir ve haftalar veya aylarca optimal seviyenin altında kalabilir. Doğuştan hipotiroidi olan yenidoğanların yaklaşık %10'unda uzun süreli, abartılı sarılık gelişebileceğinden, bu hastaların tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Hipotiroidi saptandığında tiroid hormonu tedavisi hiperbilirubinemiye hızla hafifletmektedir (2).

Tedavi:

Fototerapi ve kan değişimi, yenidoğan hiperbilirubinemisinde tedavinin temelini oluşturur (1). Amerikan Pediatri Akademisi (APA), nörotoksisite riski olan ve olmayan gebelik haftası 35 haftanın üzeri olan yenidoğanlarda tedavi için eğriler önermektedir (6). Bu eğrilere, gebelik yaşı (hafta olarak), kronolojik yaş (saat olarak) ve bunlara ek olarak hiperbilirubinemi nörotoksitesi risk faktörlerinin (izimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3gr/dl olması) varlığı veya yokluğuna göre bilirubin eşik değerleri farklılık göstermektedir. Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz. Bu eğrilere göre tedavinin yapılması önerilmektedir. 35 haftanın altında doğan yenidoğanlarda ise fototerapi veya kan değişimi kararı için Türk Neonatoloji Derneğinin önerdiği tablo kullanılmaktadır (4).

Fototerapi

Fototerapi oldukça etkili bir tedavi yöntemidir ve şiddetli hemolizi olan bebekler dışında hemen hemen tüm bebeklerde bilirubin seviyelerinin kontrol edilmesine yardımcı olur. Fototerapinin bilirubini oldukça hızlı bir şekilde daha polar fotoizomerlere dönüştürdüğü gösterilmiştir (1). Teorik olarak, bu polar stereoisomerler kan-beyin bariyerini daha az geçmektedir. Böylece santral sinir sistemine girişin azalması ile nörotoksisite riski de azaltılmaktadır.

Kan değişimi:

Rh izoimmün hastalığını önlemek için RhoGAM'ın kullanılması ve fototerapinin yaygınlaşması ile geçmiş dönemlere göre kan değişim sıklığı giderek azalmaktadır. Ancak izoimmünite veya G6PD eksikliği gibi diğer hemolitik durumların neden olduğu ciddi hiperbilirubinemilerde kan değişimi, total bilirubin düzeylerini hızlı ve yeterince düşürmenin tek etkili yöntemi olabilir (2).

Bu teknikte yenidoğanın kanı, toplamda çift kan hacminde (160 mL/kg vücut ağırlığı), her defasında toplam kan hacminin %10'unu aşmayacak döngüler halinde değiştirilir (2). Bu, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin yaklaşık %85'inin değiştirilmesini sağlar. Bilirubin konsantrasyonları genellikle %50 oranında azalır. Yeniden hastaneye yatışı yapılan bebekler için, eğer total bilirubin kan değişimi eşiği seviyesinin üzerindeyse, bebeğin akut bilirubin ensefalopatisinin klinik belirtilerini göstermemesi koşuluyla yoğun fototerapi düşünülebilir. Ancak seri bilirubin ölçümleri 2-3 saatte bir yapılmalı ve eğer bilirubin kan değişimi gerektiren düzeylerde veya üzerinde kalırsa 6 saatlik yoğun fototerapi sonrasında değişim yapılmalıdır (2).

Farmakolojik tedavi:

İndirekt hiperbilirubinemide temel tedavi fototerapi ve kan değişimi olsa da sınırlı sayıda farmakolojik ajan da kullanılabilmektedir.

İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG): Yüksek doz IVIG'in (500-1000 mg/kg), birçok küçük çalışmada, Rh veya ABO immün hemolitik hastalığı olan fetüs ve yenidoğanlarda total bilirubin düzeylerini ve kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Yoğun fototerapiye yanıt vermeyen, direkt coombs testi pozitif immün hiperbilirubinemisi olan ve total bilirubin düzeyi kan değişimi endikasyonuna yaklaşan yenidoğanlarda IVIG uygulanması düşünülebilir. Gerekğinde bu doz 12 saat sonra tekrarlanabilir. IVIG kullanımı ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda kan değişimini önlemede etkili olabilirken, Rh izoimmünizasyonu nedeniyle yenidoğanın hemolitik hastalığında o kadar etkin olmayabildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak uygulanması total bilirubin

artışını geciktirip stabilizasyona olanak sağlayabilir. Seçili hastalarda kullanılabilir.

Komplikasyonlar:

İndirekt hiperbilirubinindeki aşırı yüksek değerler ciddi beyin hasarına neden olabilmektedir. Akut bilirubin ensefalopatisi ve kalıcı sakatlık yaratan nörolojik bir durum olan kernikterusa (kronik bilirubin ensefalopatisi) yol açabilir.

Geçici Ensefalopati veya Akut Bilirubin Ensefalopatisi: Akut bilirubin ensefalopatisi ciddi sarılığı olan bir bebekte uyuşukluk, yetersiz beslenme, hipotoni ve tiz ağlama ile karakterizedir (2). Ekstansör kasların hiperekstansiyonu ve sırtın kavislenmesi gözlemlenebilir. Erken bilirubin toksisitesi geçici ve geri dönüşümlü olabilir. Akut bilirubin ensefalopatisi belirtileri gösteren her bebekte kernikterusun görülmesi zorunlu değildir (2).

Kernikterus: Akut bilirubin ensefalopatisi erken dönemde tanınmaz ve tedavi edilmezse kalıcı nörolojik bozukluğa ilerleyebilir. Bu patolojik bulgular bazal gangliyonlar, hipokampal korteks, subtalamik çekirdekler ve beyincikteki nöronların boyanması ve nekrozudur (2). Serebral korteks genellikle korunur. Yenidoğan döneminde klasik olarak erken evrelerde akut bilirubin ensefalopatisinden sonra kronik atetoid serebral palsiye kadar ilerleyen birçok evre tanımlanmıştır. Birinci evrede zayıf emme ve hipotoni mevcuttur. İkinci evrede ateş, retokollis ve açık opistotonosa ilerleyen hipertoni görülür. Üçüncü evrede ise hipertoni daha az belirgin hale gelir, ancak yüksek perdeden ağlama, işitme ve görme anormallikleri, yetersiz beslenme ve atetoz belirginleşir. Ayrıca nöbet de tabloya eklenebilir. Hastalığın ilerlemesi yaklaşık 24 saat içinde olur. Uzun süre hayatta kalanlarda sıklıkla kernikterusun klasik belirtileri iyice oturmuştur. Bunlar koreoatetoid serebral palsy, yukarı bakış felci, sensorinöral işitme kaybıdır (1,2). Zeka korunabilir fakat normal zekaya sahip çocukların sıklıkla ciddi fiziksel engelleri vardır, bu da rehabilitasyonu, eğitimi ve bağımsız yaşamayı olanaksız hale getirir. Bilirubin toksisitesinin bu sekelleri, yenidoğan döneminde akut bilirubin ensefalopatisi klinik belirtilerini göstermeyen yenidoğanlarda da gelişebilir.

Sarılık ile bir bebek hastaneye başvurduğunda öncelikle genel durumunu değerlendirmek ve kritik hastalık durumunu belirlemek gerekir. Bebeğin aktivitesi iyi görünümde ise fizik muayenesi yapılmalı ve ayrıntılı öyküsü alınmalı, risk durumu belirlenmelidir. Kan tetkiklerinde direkt ve indirekt bilirubin ölçümü yapılmalıdır. Direkt bilirubin yükseklikleri patolojik olup gerekli bölümlere haber verilmelidir. İndirekt bilirubin yüksekliği mevcut ise fototerapi ve kan değişimi sınırları kontrol edilmelidir. Fototerapi sınırı üzerindeki bebeklere fototerapi başlanmalı, beslenmeleri değerlendirilmeli,

yetersiz beslenme veya aşırı kilo kaybı varlığında beslenme desteği verilmelidir. Kan değişimi sınırına yakın bilirubin değerlerinde veya riskli durumlarda yenidoğan bölümüne hızlıca danışılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Golden WC, Watchko. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Gleason CA, Sawyer T, eds. Avery's Diseases of the Newborn. 11th ed. Philadelphia. Elsevier, 2024: 1045-1066.
2. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Diseases In: In, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 11th ed. Philadelphia. Elsevier, 2020: 1788-1853.
3. Meek JY, Noble L; Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics. 2022 Jul 1;150(1):e2022057988. doi: 10.1542/peds.2022-057988. PMID: 5921640.
4. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. 2022.
5. Wolff M, Schinasi DA, Lavelle J, Boorstein N, Zorc JJ. Management of neonates with hyperbilirubinemia: improving timeliness of care using a clinical pathway. Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1688-94. doi: 10.1542/peds.2012-1156. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23147974.
6. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859. doi:10.1542/peds.2022-058859

BÖLÜM 44

Hemoreoji ve Polimorfonükleer Lökositler'in Deformabilite Özelliğine Nitrik Oksit'in Etkileri

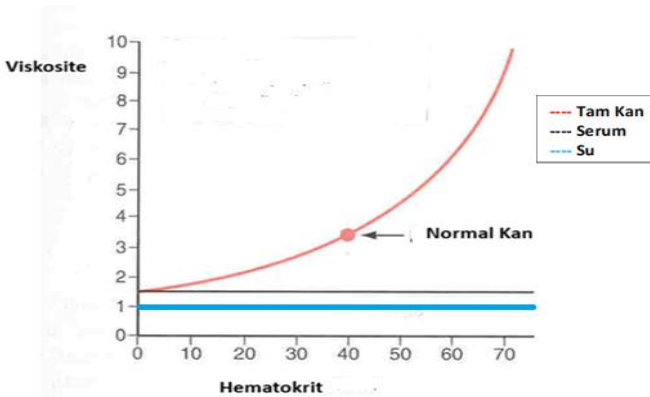
Faruk Metin Çomu¹

¹ Doc. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

Hemoreoloji, kan akımının davranışını inceleyen doku perfüzyonuyla direkt olarak ilgilenen bilim dalıdır. Hemoreolojik çalışmalarda kullanılan en önemli parametreler; hematokrit (Hct), eritrosit deformabilite indeksleri, tam kanın viskozitesi, plazma viskozitesi, ve eritrosit agregasyon özelliğidir. Damarlardaki kan akışının niteliği ve bunu etkileyen faktörler doku perfüzyonunun düzenli olmasında büyük rol oynarlar. Yapılan araştırmalarda, diyabet kardiyovasküler hastalıklar, ve hematokrit değişimine neden olan hastalıklarda hemoreolojik parametrelerde farklılıklara olduğu neden olduğu görülmektedir. Kanın akış davranışı, doku perfüzyonuna katkısı, birçok araştırmanın konusu olmuştur. Bu şekilde gerçekleştirilen deneysel ve klinik çalışmalar kanın akışındaki değişimlerin hastalıklara katkısı araştırılmaktadır.

Kan özellikle 3 mm den büyük damarlarda düzenli bir akış hızına sahiptir. Akış hızı bu şekilde düzenli ve yüksek olduğu durumlarda kanın viskozitesi daha düşük olmaktadır. Aksine kanın hızında düşme ve damarlarda konjesyon olması, eritrositlerin agregate olma meylini artırır. Bu şekilde agregasyon trombo embolik komplikasyonlara neden olabilir. Tam kanın viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık 3 katı kadardır. Hematokritin artması logaritmik olarak viskozitenin artmasına neden olur. Özellikle hematokrit %55-60 üzerine çıkması kanı çok daha visköz hale getirir (Şekil 1). Polisitemi gibi eritrosit sayısında artışla seyreden hastalıklarda kan daha viskoz olmakta ve kalp ile dolaşım sistemi hastalıklarına neden olabilmektedir.

Plazma sudan yaklaşık 1,5 kat daha viskozdur. Plazma viskozitesindeki artışlar, birçok hastalık ve doku hasarı sonrası oluşabilmektedir. Bu artma özellikle plazma protein içeriğindeki değişimle ortaya çıkmaktadır. Akut faz reaktanlarındaki artış, plazma protein niteliğindeki değişimin en önemli nedenleri arasındadır. Hastalık sürecinde fibrinojen ve immünoglobulin (gama globülin) gibi, kan proteinlerinde artma, plazma viskozitesinin artışında büyük oranda katkı sağlamaktadır.



Şekil 1. Hematokritle kan viskozitesi değişimi

Kan hücreleri deformabilite yetenekleri sayesinde kapiller damarlardan kolayca geçip, buradaki fonksiyonlarını gerçekleştirirler. Deformabilite yetenekleri, hücre membranı ile hücre içi sıvının reolojik özelliklerine göre değişim göstermektedir. Membranın dayanıklılığı ve akışkanlığı, yapısında bulunan iskelet proteinleri ile olmaktadır. Eritrosit membranlarının mekanik özelliği, bu hücrelere kolayca deforme olabilme ve kapiller dolaşımında dinamik formlarını koruma avantajı sağlar. Eritrositlerin membranlarının esnekliği ve stoplazmasının viskoz özellikte olması damar yataklarındaki kan akışı üzerinde onları etkin kılmaktadır. Kan hücreleri, deformabilite kabiliyeti ile kendi çaplarından daha dar alanlardan geçebilmektedirler. Normal matür eritrositler, ortalama 7,5 µm çapında ve 2 µm kalınlığında bikonkav şekildedir. Eritrositlerin bu şekli ve yapısı, mekanik taravmalara karşı daha dirençli olmasını sağlar. Eritrositlerin deformabilite niteliği, kan akımı sırasında ortamda oluşan kuvvetlere karşı şekil değiştirme özellikleri ile doku perfüzyonuna olumlu katkı sağlamaktadır. Eritrositlerin, bikonkav disk şekli ve viskoelastik yapısı sayesinde, kan akımında oluşan kuvvet altında şekil değiştirmesine ve bu sayede küçük çaplara sahip kapillerlerden geçmesine imkan tanır. Bu sayede akciğerde yaklaşık 5 µm çapındaki kapillerlerden geçerek Hemoglobinin O₂ bağlayıp satüre olması gerçekleşmektedir. Eritrositlerin deformabilite yetenekleri sayesinde eliptoyik biçim alarak 2-3 µm çapına kadar daralan kapillerlerden geçebilmektedir. Bu özellikte meydana gelebilecek bozukluklar, dokuların oksijenasyonunun bozulmasına neden olur. Bazı kimyasal ajanlar, eritrosit hücre membranının fosfolipit yapısını bozarak membranda peroksidasyon oluştururlar. Bu da rijiditeyi artırarak deformabilite kabiliyetini azaltır.

Eritrositlerin deformabilite ve agregasyon özelliğindeki farklılaşma yine hematokrit ve plazma viskozitesindeki değişimler çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle diyabet, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda kanın reolojik niteliğinde bozulmalar bildirilmektedir. Eritrosit deformabilite niteliğinde azalma ve agregasyonda artma bu hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Dolaşım bozukluğuyla seyreden Myokart enfarktüsü, serebral iskemik ve enfarktüsü ile periferik vasküler iskemik hastalıklarda, eritrosit deformabilite, agregasyon karakterlerinde bozulmalar olduğu görülmektedir. Eritrosit agregasyon niteliğindeki artışının en önemli sebeplerinden biri plazma proteinlerinde görülen değişikliklerdir. Akut Faz reaktanlarını tetikleyerek artışına neden olan bir çok hastalık plazma proteinlerinde artmaya sebep olmaktadır. İnflamasyon sonucu Akut Faz reaktanlarından özellikle fibrinojen'in plazma konsantrasyonunun artması, plazma viskozitesinde artışa neden olmaktadır. Bunun yanısıra eritrosit agregasyonunda artmaktadır. Bunlar içerisinde en iyi bilinenlerden birisi Romatoid artritdir. Romatoid artrit'te plazmada fibrinojen ve IgG yapısına sahip Romatoid Faktör artışı olmaktadır. Buna bağlı olarak plazma viskozitesi artış gösterir.

Eritrositlerin sitoplazmasında ve membranında gerçekleşen çeşitli genetik ve yapısal değişiklikler deformabilite yeteneğini bozabilmektedir. Eritrosit deformabilitesinin korunması, (ATP) adenozintrifosfat şeklinde metabolik enerjinin varlığına bağlıdır. Hücrenin iyon ve su içeriğini düzenlenmesinde ve böylece hücre hacmini korunması ile metabolik aktivitesi için ATP gereklidir, Aynı zamanda hücre içi oksidasyon redüksiyon içinde gereklidir. Retikülosit evresinde krep sıklığı aktiftir ancak olgun eritrositlerde hücre içi organeller kaybedilir. Olgun eritrositler enerjilerini sadece glikolizle elde ederler. Eritrosit membranındaki $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ ve $\text{Ca}^{+2}\text{ATPaz}$ gibi iyon transferini sağlayan aktif transport molekülleri bulunur. ATP yetersizliği veya bu fizyolojik mekanizmalarda uygunsuzluk olması, hücre içi Na^+ ve Ca^{+2} iyon konsantrasyonlarını artırabilir, böylece sıvı-elektrolit dengesinin bozulmasına ve hücre volümünde değişikliklere neden olabilir. Özellikle Ca^{+2} konsantrasyon artışı, eritrosit membran iskeletini, etkileyerek eritrosit deformabilite yeteneğini bozabilir. Eritrosit membranı siyalik asit sayesinde negatif yüklüdür. Spektin ve ankrin proteinleri hücre membranı çatı proteinleri yapısında yer alır. Bunlarda oluşabilen defekler, membran esnekliğini yitirmesine ve eritrosit deformabilite niteliğinde kayıplara neden olur.

Kanda eritrositlerin hemoreolojik değişimleri, önemli ölçüde doku ve organların perfüzyonunu etkilediğinden buna bağlı olarak gelişen birçok hastalıklar bildirilmiştir. Kanın hemoreolojik niteliğinde etki gösteren diğer bir kan hücresi lökositlerdir. Lökositlerin de deformabilite özelliği olup bu özellikleri, hücrel immüniteye güçlü katkı sağlamaktadır. Eritrositlerin deformasyon yeteneği ile lökositlerin deformasyon özellikleri bire bir aynı nitelikte değildir. Lökositlerin deformasyon yeteneklerini aktif şekilde, bizzat kendilerinin intrinsik olarak değiştirebilmeleri, aralarındaki en önemli farkı oluşturur. Lökositlerde deformasyon özelliğindeki bozukluklar kemotaksis ve inflamasyon işlemlerinde yetersizliğe neden olur. Bununla beraber lökositlerin aktivasyonu ile endotel üzerinde agregasyon ve adhezyonun oluşması lokal olarak kan akışını etkileyebilmektedir, Lökositlerin deformabilite özellikleri onların, asıl görevi olan vücut savunmasında etkin olabilmelerinde çok önemlidir. Bu şekillerini değiştirebilme özelliği, mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu bölgelere ulaşabilmelerine yardımcı olur. Uygun bir uyarıcı, hücrenin membran reseptörleri tarafından algılanarak normalde sferik şekilde bulunan lökosit görünümünü değiştirir. Hücrenin dış çeperleri düzensizleşip çapında büyüme ve genişlemeler olur. Sitoplazması granüler bir görünüm alır ve dansitesi artar. Ameboid hareketler ile ve deformabilite yeteneği sayesinde çok dar bölgelerden, endotel aralıklardan geçebilirler. Aktivasyonun bir komponenti olan deformabilite yeteneği lökositlerin patojen alana geçmesi sağlayarak, hücrel immünite için büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla hücrel immünitenin işlevinin değerlendirilmesi bakımından, lökositlerin deformabilite özelliği

incelenmektedir ve deformabilite, klinik uygulamalarında rutin olarak başvurulan bir tetkik yöntemi haline gelmiştir.

Nitrik oksit, polimorfonükleer lökositlerin patojenlerle savaşmada kullandığı araçlardan birisidir. Aktive polimorfonükleer lökositlerin sitotoksik etkisine katkıda bulunmaktadır. Özellikle fagozite edilemeyecek nitelikteki patojenlerin yok edilmesinde lökositler Nitrik Oksit'i kullanılmaktadır. Nötrofil hücreleri de, aynı damar endotel hücreleri tarafından üretildiği gibi bazal seviyede sentezlenen belirli bir NO miktarı tespit edilmiştir. Makrofajın NO üzerinden sitotoksik etkisi, hedef hücrelerde nitrik oksitin mitokondriyal respirasyonun inhibisyonuna bağlı olarak etkinliğini ortaya koymaktadır. Mitokondriyal elektron transport sistemindeki, kompleks I ve kompleks II yapıları inhibe olmaktadır. Nitrik oksit hedef hücrelerin ATP üretimini inhibe edebilmektedir. Nötrofillerin kemoatraktan ajan olan N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine (FMLP) ile aktivasyonu sonucu ürettikleri nitrik oksit düzeyi artmaktadır. Ancak yüksek konsantrasyonda FMLP ile aktive edilen nötrofillerde ayrıca süperoksit anyonları ölçülebilecek seviyede salgılanmaktadır. Bu süperoksit anyonları NO ile iç etkileşime girerek nitrik oksitin biyolojik etkinliğini azaltmaktadır.

Birçok hastalıkların yanı sıra özellikle kardiyovasküler hastalıklarda çok yaygın şekilde kullanılmakta olan NO donörü bileşiklerin hücrel immüniteyi nasıl etkileyebileceği düşündürücüdür. Bu konuda polymorphonuclear lökositler üzerinde yapılan bir çalışmada; normal ve ekzojen olarak aktivasyon sağlanan lökositlerde NO düzeyine bakılmış yine ortama NO donörü eklenerek lökositlerin deformabilite indekslerini nasıl etkilediği ve bunun hücrel immüniteye katkısı araştırılmaya çalışılmıştır. Bu suretle birçok hastalıkta çok sıklıkla kullanılan NO donörlerinin hücrel immüniteye nasıl etki edebileceğine ışık tutma amaçlanmaktadır.

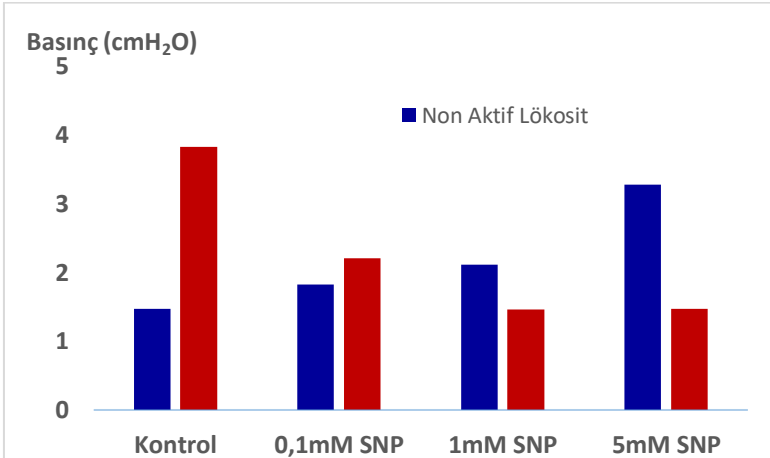
Bu çalışmada yetişkin sağlıklı ve gönüllü erkekten alınan, heparinize tam kan örnekleri kullanılmış, alınan örneklerden kütsel yoğunluk ayırım tekniği ile polymorphonuclear (PMNL) lökositler izole edilmiştir. 1×10^6 hücre/ml olacak şekilde PBS tamponla resüspande edilen lökositler incelenmiştir. Lökosit süspansiyonu onarlı gruplara ayrılıp, ilk dört grup izole edildiği şekilde bırakılarak, ikinci dördü grup ise 10^{-7} M FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) aktivasyon sağlanmıştır. Lökositlerin aktivasyonunu belirlemek için Fagositozla ilgili olarak NBT (Nitroblue Tetrazolium) redüksiyonuna dayalı yöntem kullanılmıştır. Normalde NBT sarı renkte olup hücre içerisine giren NBT partikülleri, lökositler tarafından redüksiyona uğratarak mavi-mor renge dönüşürler. Mikroskopik olarak sayılarak % 85 NBT oranında bu renkteki lökositlerin görülmesi, aktivasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Dışarıdan verilen NO donörü için Sodyum Nitroprissit (SNP) kullanılmıştır. Sodyum Nitroprissit ortama kısa sürede güçlü şekilde NO verebilmektedir. Bu niteliği sayesinde günümüzde acil hipertansiyon tedavisinde tercih edilen ajanlar

arasında yer alır. Literatürde sıklıkla geçen 0.1mM, 1mM ve 5mM üç farklı SNP dozlarının tercih edildiği görülerek bu dozlarda ortama SNP eklenmiştir. Deformabilite indeks ölçümünde; kontrol grupları olarak, SNP eklenmemiş normal ve aktive lökositler kullanılmış, kalan aktive olan ve edilmeyen üçerli gruplara sırasıyla 0.1mM, 1mM ve 5mM SNP ilave edilerek, 37°C’de 30 dakika inkübasyona tabi tutulmuştur. Bu şekilde ortama eksojen NO verilmesi sağlanmıştır. Aynı gruplar lökositleri resüspande edilen PBS tamponları içinde oluşturulmuştur. Nitrik oksit tayini, nitratin katalizlenmesi sonucu açığa çıkan nitrit’in renk reaktifleri ile reaksiyona girerek 540 nm dalga boyunda maksimum absorbands veren renk değişimine dayalı Griess yöntemi modifiye edilerek indirek olarak ölçüm yöntemi kullanılmıştır.

Lökositlerin deformabilite yeteneklerinin ölçümü için; sabit akım filtrometre sistemi kullanılarak ölçülmüştür. Sistemin akış hızı 1.5ml/dak olacak şekilde ayarlanmıştır. 1×10^6 hücre/ml lökosit süspansiyonları sisteme yerleştirilerek 8 μm ’lık por çapına sahip polikarbonat membran filtrelerinden geçirilmiştir. PBS tampon ve Lökosit süspansiyonunun basınç değerleri sabitlendiğindeki değerler kullanılmıştır. Lökosit süspansiyonunun basınç değeri, tamponun basınç değerine oranlanarak rölatif direnç (Rrel) değerleri hesaplanmıştır. Basınç (Rrel) değerlerinin artması lökosit boyutlarının genişleyip büyüdüğünü yansıtmaktadır.

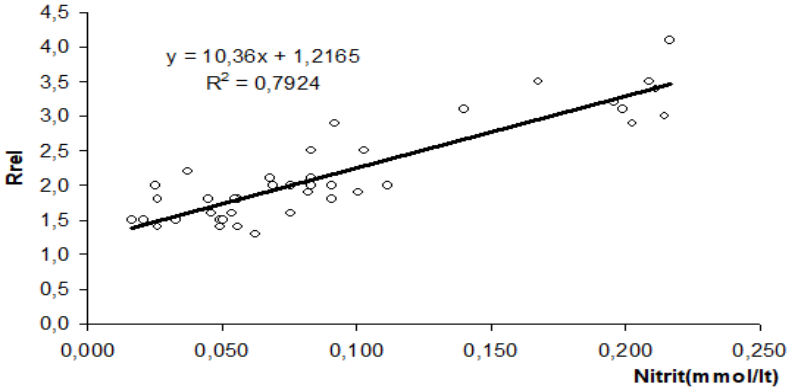
SNP ile inkübe edilmemiş (eksojen NO eklenmemiş) kontrol grubu olarak kabul edilen lökositlere bakıldığında; aktive edilen lökositlerdeki deformabilite indeksi (Rrel), aktive edilmeyenlere göre iki katından fazla olduğu görülmektedir. Aktive olan ve olmayan iki lökosit grubu arasındaki Rrel farkı tüm SNP konsantrasyonları için istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil. 2)



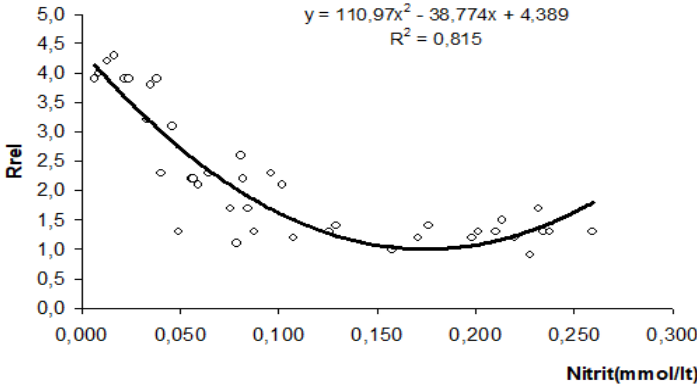
Şekil 2. Aktive olan ve aktive edilmeyen Lökositlerde deformabilite değerleri
SNP ile inkübasyona tabi tutulan lökosit süspansiyonları kendi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; aktif olmayan lökositlerde basıncın arttığı, aktif

lökositlerde ise basıncın düştüğü görülmektedir. Bu değişim SNP konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak daha da büyümektedir. Gruplar arası fark gerek kontrole göre gerekse kendi aralarında istatistiksel olarak da önemlidir ($p<0,05$) (Şekil. 2).

Eksojen NO eklenen aktif lökositlerde Rrel değerinin aktif olmayan lökositlere göre, özellikle 1 ve 5mM'lık SNP gruplarında önemli ölçüde azaldığı gözlenmektedir. Bu farklılığın nedenini anlamak için filtrasyon işleminden önce lökositler ışık mikroskobunda incelenmiştir. Kontrol grubu yani SNP ile inhübe edilmeyenlerde, FMLP ile aktive edilen lökositlerde hücrenin çapının artmış olduğu, sferik membran yapısının düzensiz hale geldiği ve sitoplazmasında granül yoğunluğunun arttığı görülmüştür. SNP ile inkübe edilmiş lökositlerde ise; 0,1 mM SNP grubu lökositlerin membranlarının kısmen bozulduğu ancak, 1mM ve 5mM SNP grubu lökositlerin yoğunluğunun membranlarının parçalanmış olduğu izlenmiştir.



Şekil 3. Aktif Olmayan Lökositlerde Nitrit Konsantrasyonu ile Rrel Arasındaki İlişki



Şekil 4. Aktif Lökositlerde Nitrit Konsantrasyonu ile Rrel Arasındaki İlişki

Aktif ve aktif olmayan lökositlerde nitrit dolasıyla nitrik oksit miktarları ile deformabilite indeksi (Rrel) arasındaki ilişki için regresyon analizi yapılmıştır. Aktif olmayan lökositlerde artan nitrit miktarıyla orantılı olarak rölatif direnç de artmaktadır (Şekil 3). Bu grupta eksojen NO eklenmesi, artan NO ile lökositlerin çaplarının büyüüp genişlediği ve filtrasyon basıncının artış sağladığı izlenmektedir. Aktivite kazanmamış lökositlerde, NO hücreleri aktive edecek şekilde etkilediği görülmektedir. Aktif lökositlerde ise rölatif direncin azaldığı görülmektedir (Şekil 4). Özellikle Filtrasyon basıncındaki 1mM, 5mM SNP dozunda belirgin şekilde düşüşün nedeni, deformasyonun olumlu yönde etkilenmesinden değil, lökositlerin parçalanması hücre bütünlüğünün bozulması dolayısıyla porlardan kolayca geçmesinden kaynaklanmaktadır. Aktive edilen lökositlerde nitrik oksit ve süperoksit anyon sentezi yapılmaktadır. Bunların kendi aralarındaki reaksiyonu sonucu peroksinitritler açığa çıkar. Peroksidasyona maruz kalan eritrositlerde de iyonların sızdırmazlığı bozulmakta ve hücrenin yapısında olumsuz etkilerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Lökositlerde aktivasyon, hücresel NO, süperoksit anyonları, granüllerden salınan maddeler ortamda daha da artmaktadır. Böylece peroksinitrit seviyesi yükselerek hücre, lipid peroksidasyonuna daha fazla maruz kalmakta, aktive edilen grupta daha yüksek oranda hücre zedelenmesi gerçekleşmektedir.

Sonuç olarak; eksojen nitrik oksit belli düzeyin üzerinde, aktivite kazanmış lökositlerin deformabilite yeteneklerini olumsuz etkilemekte, bu ise lökositlerin enfeksiyon odağına ulaşmasını ve inflamatuvar cevabın azalmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dr. Faruk Metin ÇOMU Nitrik Oksit Donörü Bileşiklerin Lökosit Deformabilitesi Üzerine Muhtemel Etkileri Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi 2000
2. Mukaddes SİNAN , Nesrin Zeynep ERTAN: Hemoreoloji ve Patofizyolojik Önemi, Tıp Fakültesi Klinikleri Cilt 1 Sayı 2 - Temmuz 2018 (37-44)
3. Young-II Cho, PhD, and Daniel J Cho: Hemorheology and Microvascular Disorders, DOI 10.4070/kcj.2011.41.6.287
4. Erdem Demir: Kroner Yavaş Akımlı Hastaların Hemoreolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD Uzmanlık Tezi, 2011
5. Patrícia C. Sousa, Fernando T. Pinho, Manuel A. Alves and Mónica S.N. Oliveir: A review of hemorheology: Measuring techniques and recent advances 2016 OI: 10.1007/s13367-016-0001-z
6. Dr. Yusuf Türköz1, Dr. Elif Özerol Nitric oxide : actions and pathological roles :dergipark.org.tr
7. Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, et al: Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'- Monophosphate in ADP- induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. Blood 1981; 57 (5): 946-955
8. Parul Tripathi , Prashant Tripathi , Luv Kashyap , Vinod Singh: FEMS İmmünoloji ve Tıbbi Mikrobiyoloji , Cilt 51, Sayı 3, Aralık 2007, Sayfalar 443–452, <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x01> Aralık 2007
9. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis (U S A).1995;38(2):87-104.
10. Buttrum SM, Drost EM, Macnee W, Goffin E, Lockwood CM, Hatton R. Rheological response of neutrophils to different types of stimulation. American Physiological Society. 1994: 1801-1810
11. Kim E. Barrett, Heddwen L. Brooks, Susan M. Barman, Jason Yuan: Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 27th Edition 2025
12. John E. Hall, Michael E. Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 15th Edition 2025
13. Chien S, Sung KP, Schmid-Schönbein GW, et al, Rheology of leukocytes. Annals New York Academy of Sciences 1993; 5: 333-347
14. Walter F. Boron, MD, PhD and Emile L. Boulpaep: Medikal Fizyoloji 3. Baskı 2019

15. Hummel B, Schwerdt H, Link A, Jung F, Maurer U, Neher G, Schiffer H. Assessment of Neutrophil Function in Healthy Volunteers Effects of Age and Gender. *Clinical Hemorheology*. 1996; 16 (5): 611-622
16. Wright CD, Mülsch A, Busse R, Osswald H. Generation of nitric oxide by human neutrophils. *Biochemical and biophysical Research Communications* 1989; April 28: 813-819
17. Gallin JI. Neutrophil specific granules: a fuse that ignites the inflammatory response. *Clin. Research* 1984; 32: 320-328
18. Moilanen E, Vuorinen P, Kankaanranta H, Ketela-Metsä T, Vapaatalo H. Inhibition by nitric oxide-donors of human polymorphonuclear leucocyte functions. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 852-858
19. Roach S, Lord R, Davenport P. Leucocyte number and behavior: implications for haemorheology Doğa-Tr *J of Medical Sciences* 1991; 15: 1-8
20. Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. Nitric Oxide, an endothelial cell Relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH Oxidase. *The American Society for Clinical Investigation*. 1992; 90: 1116-1121
21. Moessmer G, Meiselman HJ. A new micropore filtration approach to the analysis of white cell rheology. *Biorheology* 1990; 27: 829-848
22. Frank RS. Time dependent alterations in the deformability of human neutrophils in response to chemotactic activation. *Blood* 1990; 76 (12): 2606-2612