

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editörler
Prof. Dr. Salim Güngör
Doç. Dr. Bülent Işık

Sağlık Bilimleri Alanında Güncel Yaklaşımlar

Editör

Prof. Dr. Salim Güngör & Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör & Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6634-69-5

©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.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	7
Tıbbi Laboratuvarlarda Biyolojik Riskler, Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyonlar ve Biyorisk Yönetimi	
Fatma Seçil Koç-Çelik	
BÖLÜM 2.....	23
Çocuklarda Pnömonik Efüzyon ve Ampiyemin Prognoza Etkisi ve Yönetimi	
Tamer Sekmenli	
BÖLÜM 3.....	47
Kolon Poliplerine Yaklaşım	
Eda Yıldızhan & Mervan Kamar & Burak Veli Ülger	
BÖLÜM 4.....	59
Parasetamol Kaynaklı Karaciğer Toksisitesi	
Ferhat Şirinyıldız & İzel Kavak	
BÖLÜM 5.....	69
Magnezyumun İnsan Fizyolojisindeki Rolü ve Hastalık-Tedavi İlişkisindeki Önemi	
Osman Alçay	
BÖLÜM 6.....	99
Endodontik Postoperatif Ağrı	
Abdurrahman Can Önalın	
BÖLÜM 7.....	121
Endodontik Tedavide İrrigasyon Aktivasyon Yöntemleri	
Merve Korucu & Oğuz Tavşan	
BÖLÜM 8.....	143
Tiroid Neoplazileri Sınıflamalarında Güncel Gelişmeler	
Neslihan Kaya Terzi	
BÖLÜM 9.....	161
Endometrium Karsinomlarında Tanıda Güncel Gelişmeler	
Neslihan Kaya Terzi	

BÖLÜM 10..... 175

Güncel Hemşirelik Girişimlerinden Olan Akupresürün Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkileri

Ayşe Nur Serbest Baz & Gülay Altun Uğraş

BÖLÜM 10..... 193

Kraniyofasiyal Deformite Yaratan Sendromlar

Muhammed Said Altun

BÖLÜM 11..... 211

Kardiyovasküler Uygulamalarda Doku Mühendisliği

Nigar Sahra Karabul & Hatice Bashir & Sude Naz Çataltepe & Yağmur Kırbayır & Pelin Saraçoğlu & Murat Ihlamur

BÖLÜM 12..... 229

Güncel Hemşirelik Girişimlerinden Olan Akupresürün Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkileri

Ayşe Nur Serbest Baz & Gülay Altun Uğraş

BÖLÜM 13..... 247

Horlayan Çocukta Ne Düşünürüz?

Tuba İşcan

BÖLÜM 14..... 253

Spermanın Dondurulmasında Kullanılan Kriyoprotektanlar

Gökhan Koçak & Nurdan Coşkun

BÖLÜM 15..... 265

Obezite/Depresyon İlişkisinde Fizyolojik Mekanizmalar

Dudu Candan & Raviye Özen Koca & Z. Işık Solak Görmüş

BÖLÜM 16..... 283

Transradial Koroner Anjiyografi Sonrası Gelişen Radial Arter Oklüzyonuna Yaklaşım

Nesligül Yıldırım & Umutalp Yıldırım

BÖLÜM 17..... 291

Hemşirelikte Stratejik Düşünme

Ayşe Sarı

BÖLÜM 18.....	303
Kemik Tümörlerinde Görüntüleme Eren Çamur	
BÖLÜM 19.....	331
Kadın Sağlığında Oyunlaştırma Süheyla Demirtaş Alpsalaz	
BÖLÜM 20.....	345
Prostat Kanseri, Prostatektomi ve Potasyum İyon Kanalı Ailesi Bülent Işık & Erkan Özbay & Sami Karagöz	
BÖLÜM 21.....	363
Acil Durumlarda Tehlike ve Risk Analizi Mustafa Fatih Gürler & Dilek Öztaş & Aytunç Ateş	
BÖLÜM 22.....	373
Obstetrik Acillerde Güncel Yaklaşımlar Merve Ölçenoğlu	
BÖLÜM 23.....	389
Jinekolojik Acillerde Güncel Yaklaşımlar Merve Ölçenoğlu	

BÖLÜM 1

Tıbbi Laboratuvarlarda Biyolojik Riskler, Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyonlar ve Biyorisk Yönetimi

Fatma Seçil Koç-Çelik¹

¹ İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisans Programı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, Türkiye, Orcid: 0000-0002-3917-8178

1. GİRİŞ

İşyerindeki mesleki sağlık tehlikeleri kimyasal, fiziksel, biyolojik ve psikolojik olmak üzere çeşitli biçimlerde olabilir. İş kazaları ve hastalıkları dünyanın her yerinde ciddi sorunlar olmaya devam etmektedir (Izadi ve Piruznia, 2018).

Sağlık hizmetinin sağlandığı her yerde mesleki tehlikeler söz konusudur. Hem çalışan güvenliği hem de sağlık bakım standartları açısından güvenlik izleme oldukça önemlidir. Laboratuvarlarda radyoaktif, biyolojik ve kimyasal risklerin bulunması güvenlikle ilgili endişeleri artırmaktadır. Laboratuvarlar, uygun düzenlemelerin, personel eğitiminin ve bireylerin maruz kaldığı tehlikelerin bilincinin olmadığı durumlarda son derece tehlikeli ortamlar olabilmektedir. Laboratuvar çalışanları çok sayıda kimyasalın toksik, alerjik, kanserojen veya zararlı etkilerine maruz kalabilir. Kan, doku veya vücut sıvısı örnekleri ve tıbbi atıklar potansiyel biyolojik risk oluşturmakta ve laboratuvar çalışanları için en önemli enfeksiyon odaklarını temsil etmektedir (Boyacı vd., 2021).

Tıbbi laboratuvarlardaki en yaygın mesleki tehlike türü biyolojik tehlikelerdir (Algarni vd., 2023). Tıbbi laboratuvarlar; bireysel hasta yönetimi, enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığının korunması amaçları için sonuçlar ve yorumlar sağlamak amacıyla öncelikle insan örnekleri üzerinde çeşitli testler gerçekleştirmektedir. Klinik örnekler virüsler, bakteriler, mantarlar veya parazitler gibi biyolojik ajanlar içerebilir. Bu nedenle laboratuvar personeli tarafından laboratuvarlarda edinilen enfeksiyonları ve laboratuvardan herhangi bir bulaşıcı ajanın yayılmasını önlemek için tıbbi laboratuvarlarda biyolojik güvenliğin sağlanması esastır (Lo ve Path, 2015).

COVID-19 salgınının ardından enfeksiyonların yayılması ve bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması, dünya çapında önemli bir sağlık güvenliği endişesi oluşturmuştur ve biyoreisk yönetiminin önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam eden önemi vurgulanmıştır. Çeşitli araştırmalar özellikle COVID-19 salgını sırasında, kaynak kısıtlaması olan ülkelerin biyogüvenlik protokollerine uymakta karşılaştıkları zorlukları vurgulamıştır. Şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS), influenza A (H1N1) ve Ebola virüsü gibi diğer hastalıklar da uluslararası endişe kaynağı olmuştur. Bulaşıcı hastalıklara neden olan virüslere maruz kalmak, çalışanların maruz kalabileceği çok sayıda biyolojik tehlikeden yalnızca biridir. Hastaneler ve laboratuvar çalışanları bakteri, virüs, parazit, mantar, prion, DNA materyali, vücut sıvıları ve bunlarla ilişkili alerjenler ve toksinler gibi biyolojik tehlikelere maruz kalabilmektedir. Bu biyolojik tehlikeler COVID-19 gibi bulaşıcı hastalıklara neden olmakla birlikte aynı alerjiler gibi

bulaşıcı olmayan hastalıklara da neden olabilir ya da hastalıkları şiddetlendirebilir. Bu nedenle biyoterrorizmi farkındalığının ve anlayışının teşvik edilmesine öncelik verilmesi gerekmektedir (Ali vd., 2024).

Bu derlemede tıbbi laboratuvarlardaki biyolojik riskler ve koruyucu tedbirlere odaklanılmıştır. Biyolojik risk grupları ve laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar açıklanmış, koruyucu biyogüvenlik önlemlerinden bahsedilmiştir.

2. Biyolojik Risklerin Sınıflandırılması

Biyolojik tehlikeler organik kökenlidir ve patojenik mikroorganizmalar, toksinler ve biyoaktif maddeler gibi biyolojik vektörler tarafından taşınmaktadır (United Nations, 2016). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), mikroorganizmaları laboratuvar personeli ve halk sağlığı açısından potansiyel tehlikelerine göre sınıflandırmak için bir sistem geliştirmiştir (Tablo 1). Bu sınıflandırmaya göre 1.grup biyolojik faktörler insanlarda hastalığa neden olma olasılığı düşük olan biyolojik etkenleri içermektedir. 2. grup biyolojik faktörler insanlarda hastalığa neden olabilen ve çalışanlar için tehlike oluşturan fakat toplum içinde yayılma olasılığı düşük olanları içermektedir. Bununla birlikte etkili tedavi yöntemleri mevcuttur. 3. risk grubunun biyolojik ajanları arasında insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilen, çalışanlar için ciddi tehlike oluşturan, topluma yayılma riski olan ve etkili bir tedavisi bulunmayan biyolojik etkenler yer almaktadır. 4. risk grubunun biyolojik ajanları arasında ise insanlarda her türlü hastalığa neden olabilen ve çalışanlar için ciddi tehlike oluşturan, topluma yayılma olasılığı olan ve genellikle etkili bir tedavi yöntemi bulunmayanlar yer alır (DSÖ, 2004).

Tablo 1. Biyolojik risk faktörlerinin sınıflandırılması (Ceyhan, 2005; Biryol, 2022)

Risk Grubu	İnsanlarda Hastalık Oluşturma Potansiyeli	Çalışanlarda Tehlike	Topluma Yayılma	Etkili Tedavi ya da Önleyici Tedbirler	Örnek Mikroorganizmalar
1	Mevcut değil	Düşük	Mecut değil	Mevcut	<i>E. coli K12</i>
2	Mevcut/ Ciddi bir tehlike oluşturma potansiyeli düşük	Orta Seviye	Mevcut değil	Genellikle mevcut	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , Hepatit B virüsü
3	Ciddi hastalıklara neden olma olasılığı/ tedavi veya önlemler mevcut	Muhtemelen Ciddi	Muhtemel	Genellikle mevcut	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Batı Nil virüsü SARS-CoV-2
4	Ciddi hastalıklara neden olma olasılığı/ tedavi veya önlemler mevcut değil	Ciddi	Mevcut	Mevcut değil	Ebola virüs, Lassa fever virüs

Biyolojik bir etkenin risk grubunun belirlenmesi biyogüvenlik risk değerlendirmesinin önemli bir parçasıdır ve kontrol altına alma için doğru biyogüvenlik seviyesinin (BSL) belirlenmesine yardımcı olmaktadır (Zaki, 2010). Laboratuvarların risk gruplarına uygun olarak uygulama ve korunma kriterleri bakımından alt yapılarına göre dört farklı seviye söz konusudur.

Tablo 2. Laboratuvarların biyogüvenlik seviyelerine göre sınıflandırılması (T.C. Sağlık Bakanlığı 2006; Ceyhan, 2006)

Biyogüvenlik Seviyesi	Laboratuvar Tipi	Uygulamalar	Güvenlik Donanımı
Biyogüvenlik seviye 1 (BSL-1)	Eğitim Laboratuvarları Uygulama Laboratuvarları	Standart mikrobiyolojik uygulamalar İşlemlerin açık banko üzerinde yapılması	Kişisel koruyucu donanım Kesici-delici atık kapları
Biyogüvenlik seviye 2 (BSL-2)	Tıbbi Laboratuvarlar Halk Sağlığı Laboratuvarları Araştırma Laboratuvarları	BSL-1'e ek olarak: Kontrollü giriş Biyolojik tehlike işareti Personel eğitimi	Biyogüvenlik kabinleri Solunum koruyucu maske
Biyogüvenlik seviye 3 (BSL-3)	Özel Tanı Laboratuvarları Araştırma Laboratuvarları	BSL-2'ye ek olarak: Giriş-çıkış kısıtlaması İki aşamalı ve hava kilitli giriş	Özel koruyucu giysi
Biyogüvenlik seviye 4 (BSL-4)	Çok Tehlikeli Patojen Çalışma Laboratuvarları	BSL-3'e ek olarak: Özel atık sistemi Ayrı bina ya da ayrı girişi olan konum	Pozitif basınçlı özel koruyucu giysi

Tıbbi laboratuvarlar risk grubu 2 ve özel önlemler alınarak risk grubu 3 biyolojik faktörlerin çalışılması açısından uygundur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2006). Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliğine göre tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarları en az BSL-2 şartlarına, diğer tıbbi laboratuvarlar ise en az BSL-1 şartlarına uygun olmalıdır. Çalışılan testler için TS EN ISO/IEC 17043 uluslararası akreditasyonuna sahip olunması gerekmektedir (Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği, 2024).

3. Laboratuvar Kaynaklı Enfeksiyonlar

Laboratuvardan edinilmiş veya laboratuvarla ilişkili enfeksiyonlar, laboratuvarla ilgili faaliyetler sırasında biyolojik bir etkene maruz kalma sonucu edinilen veya edinildiği makul olarak varsayılan enfeksiyonları içermektedir (Blacksell vd., 2024). Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler laboratuvar kaynaklı patojenik ajanlar arasında yer almaktadır ve doğrudan temas, inokülasyon, solunum veya yutma yoluyla bulaşabilir (Tablo 3). Patojen araştırmaları potansiyel olarak tehlikelidir ve laboratuvarların bu çalışmalarda uygun güvenlik önlemlerine sahip olması gerekmektedir (Zuo vd., 2023).

Tablo 3. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların bulaşma yolu, riskler ve koruyucu önlemler (Zuo vd., 2023)

Bulaşma Yolu	Riskler	Önlemler
Cilt veya mukozal membran maruziyeti	- Damlacık sıçraması - Koruyucu ekipmanın uygunsuz kullanımı - Kontamine eldivenler, laboratuvar önlüklerinin teması	- Biyogüvenlik kabini içinde çalışma - Koruyucu ekipmanın doğru kullanımı - Çalışma ortamının dezenfeksiyonu - Göz yıkama ve duş ekipmanları
İnokülasyon	- İşlem hataları - Kontamine kesici atıkların uygunsuz şekilde bertaraf edilmesi - Yetersiz koruma	- Güçlü eldivenlerin kullanımı - Kesici-delici atıkların dikkatli bir şekilde kullanılması - Güvenli alternatifler kullanmak
Yutma	- Laboratuvarda sigara içmek ve yemek yemek - Ağız pipetlemesi - El-ağız teması - Maske kullanılmaması	- Standart İşletim Prosedürleri geliştirmek - Maske kullanımı
Solunum	- Aerosol üreten işlemler - Maske kullanılmaması veya biyogüvenlik kabini içinde çalışmak gibi koruyucu önlemlerin alınmaması - Laboratuvar çevre kirliliği	- Yüz maskeleri ve havalandırma gibi koruyucu ekipmanların kullanılması - Düzenli sağlık kontrolü

3.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bruselloz, en sık bildirilen laboratuvar ilişkili bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Bulaşma bakteriye doğrudan temas ya da solunum yolu ile olmaktadır (Harding ve Byers, 2000). Bruselloz dünyada laboratuvarından kazanılmış enfeksiyonlar arasında en yaygın enfeksiyon olmasına rağmen ülkemizde az sayıda vaka bildirilmiştir. Türkiye’ de iki mikrobiyoloji laboratuvarı çalışmada bruselloz enfeksiyonu bildirilmiştir (Gönen vd., 2014). 2020’ de Çin’de laboratuvarından kazanılmış 37 bruselloz vakası bildirilmiştir. Vakalar arasında 27 öğrenci, yedi laboratuvar teknisyeni, iki temizlik personeli ve bir eğitmen yer almaktadır (Song vd., 2021). Bruselloz vakaları brusellozun yaygın olduğu ülkeler ile birlikte brusellozun nadiren görüldüğü ülkelerde de bildirilmiştir.

İspanya'da 1.240 klinik mikrobiyoloji personelini kapsayan retrospektif bir çalışmada, personelin 75'inin *Brucella* enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir (Bouza vd., 2005). 1991 ile 2000 yılları arasında, enfeksiyonun endemik olduğu Suudi Arabistan'da, bir patolog ve altı bakteriyolog olmak üzere yedi sağlık personeli bruselloz enfeksiyonu geçirmiştir (Memish ve Mah, 2001). 2015 ile 2017 yılları arasında New York'ta 11 bruselloz vakası bildirilmiştir ve bu vakaların 10'unun klinik laboratuvarlarda *Brucella spp'* ye maruz kalma vakası olduğu görülmüştür (Ackelsberg vd., 2020).

ABD' de yürütülen bir çalışmada 2000-2021 arasında laboratuvarla ilişkili enfeksiyon etkeni patojenler arasında *S. Typhimurium*'un en yaygın enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir. En büyük *S Typhimurium* salgınının ise ABD'deki 38 eyalette mikrobiyoloji eğitim laboratuvarlarındaki öğrenciler ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarındaki çalışanlar arasında meydana geldiği kaydedilmiştir (Blacksell vd., 2024).

Kanada' da 2016-2021 arasında meydana gelen laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların araştırıldığı çalışmada 9 vakadan 6'sını *Salmonella spp.* ve *Escherichia coli* enfeksiyonlarının oluşturduğu bildirilmiştir (El Jaouhari vd., 2022).

Tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in de laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlara neden olabildiği bilinmektedir. *M. tuberculosis* risk grubu 3 etkeni olarak sınıflandırılmaktadır ve Biyogüvenlik Seviyesi 3 laboratuvarında (BSL-3) çalışması gerekmektedir (Suganthi vd., 2023).

Neisseria meningitidis nadiren laboratuvar kaynaklı enfeksiyon olarak rapor edilmiş olmasına rağmen ABD' de klinik mikrobiyologların etkielndiği çeşitli vakalar bildirilmiştir. *N. meningitidis* enfeksiyonları damlacıklara veya aerosollere maruz kalma ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Önlem olarak şüpheli meningokok izolatlarının manipülasyonu sırasında sınıf II biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanılmasına veya ek solunum korumasına odaklanmalıdır (Coelho ve Diez, 2015).

3.2. Viral Enfeksiyonlar

Kan kaynaklı patojenler özellikle HIV, HCV ve HBV' ye mesleki maruziyet, enfekte hastalardan kan ve diğer potansiyel olarak bulaşıcı materyallerle ilgilenen veya bunlara maruz kalan laboratuvar çalışanları ve diğer sağlık çalışanları için önemli bir risk olarak erken tanınan risk faktörleri arasındadır.

Batı Nil virüsü (WNV), Kuzey Amerika' da görülmüş sivrisinek kaynaklı bir virüstür ve insan, at ve kuşlarda nöropatojendir. Batı Nil Virüsü ve diğer arbovirüsler laboratuvarla ilişkili enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. ABD' de perkütan inokülasyon yoluyla enfeksiyon kapmış laboratuvar çalışanlarında iki Batı Nil Virüsü enfeksiyonu vakası bildirilmiştir. WNV enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen sıvı veya dokularla çalışan laboratuvar çalışanları, maruz kalma risklerini en aza indirmeli ve mesleki kökenli olduğundan şüphelenilen yaralanma ve hastalıkları yetkililere bildirmelidir (Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

2020' de Hindistan'da biyogüvenlik seviyesi 2 (BSL-2) bir laboratuvar da çalışan doktora öğrencisinin mesleki olarak çiçek hastalığı etkeni Vaccinia virüsüne maruz kaldığı bildirilmiştir. Virüs perkütan yaralanma ile bulaşmıştır. Öğrenci, biyogüvenlik kabininde çalışmış; laboratuvar önlüğü, lateks eldiven, kapalı burunlu ayakkabı ve elektrikli hava temizleme respiratörü kişisel koruyucu ekipmanlarını kullanmasına rağmen Hindistan' da Vaccinia virüs aşısı bulunmadığı için aşısız olduğu bildirilmiştir. Laboratuvarlarda bu tür çalışmalara başlanmadan önce ayrıntılı bir risk değerlendirmesi yapılmalı ve bir güvenlik kültürü oluşturmak için belirli biyogüvenlik yönergeleri geliştirilmelidir (Nawadkar vd., 2021).

COVID-19 salgını ile birlikte laboratuvar çalışanları da dahil olmak üzere sağlık çalışanlarının risk altında olabileceği birçok küresel sağlık kuruluşu tarafından vurgulanmıştır. Lim vd. 3 hafta boyunca personel vardiya düzenlemelerinin farklı kombinasyonlarının COVID-19'un işyerindeki bulaşması üzerindeki etkisini modellemiştir. Günlük vardiya sayısı, vardiya başına personel sayısı, laboratuvar da çalışmaya müsait toplam personel sayısı, vardiya değişim sıklığı, ekip bölme düzenlemeleri ve sabit çalışma-dinlenme günleri dikkate alınmıştır. Lim vd. yüksek SARS-CoV-2 bulaşma oranının daha küçük personel havuzu, günlük daha yüksek vardiya sayısı, vardiya başına daha fazla personel sayısı ve daha uzun ardışık çalışılan günlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve fiziksel mesafenin bulaşma oranını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre Lim vd. laboratuvar personelinin daha küçük ekiplere ayrılması ve ardışık çalışılan gün sayısının azaltılmasını önermiştir (Lim vd., 2020).

3.3. Parazit Enfeksiyonları

Araştırma laboratuvarları ve tıbbi laboratuvarlarda çalışan kişiler, hasta bakımı sağlayan sağlık çalışanları parazitlerle kazara temaslar yoluyla enfekte olma riski altındadır. Enfeksiyonun en yaygın bulaşma yolları arasında solunum

(özellikle aerosoller yoluyla), perkütan yol (iğne batması yaralanmaları, kırık cam yaralanmaları ve/veya hayvan ısırıkları veya çizikleri), kontamine yüzeyler (eldivenler, eller) ve mukoza zarları arasındaki doğrudan temas ve yutma bulunmaktadır. (Kozajda vd., 2013; Traxler, 2013). Laboratuvar kaynaklı parazit enfeksiyonları arasında malaria, leishmaniasis, tripanozomiyazis, toksoplazmoz, fasiyoliyazis, şistozomiyazis rapor edilmiştir (Herwaldt ve Juranek, 1993; Herwaldt, 2001; Kinoshita-Yanaga vd., 2009; Felinto de Brito vd., 2012). Laboratuvar kaynaklı çeşitli parazitler, yaygın bulaşma yolları ve korunma yolları Tablo 4’ te verilmiştir. Parazit enfeksiyonlarının bulaşmasını önlemek amacıyla laboratuvar kazalarının önlenmesinde laboratuvar personelinin eğitimi önem taşımaktadır. Bazı parazitler hastalıklar semptomatik bir dönemle karakterize olduğu için parazitlerle çalışan laboratuvar personeli periyodik olarak test edilmelidir (Herwaldt, 2001). Bununla birlikte bazı protozoon parazitlerin konjenital bulaşma özellikleri nedeniyle doğurganlık çağındaki kadın çalışanlar için özel önlemler alınmalıdır (Lopes vd., 2012).

Tablo 4. Laboratuvar kaynaklı parazitler, bulaş yolları ve koruyucu önlemler (Herwaldt, 2001)

PARAZİT	BULAŞ YOLU	KORUYUCU ÖNLEMLER
Kan ve doku protozoonları	Ağız yoluyla perkütan yolla, aerosol ile, mukoz membran yoluyla	Eldiven, maske ve önlük kullanımı, seviye 2 biyogüvenlik kabininde çalışma
Bağırsak protozoonları	Aerosol, ağız ve mukozal yolla	Eldiven, el hijyeninin sağlanması, mukozal membran önlemleri
<i>Microsporidian spp.</i>	Aerosol, ağız ve mukozal yolla	Eldiven, maske, önlük kullanımı, hijyeninin sağlanması, sınıf 2 biyogüvenlik kabininde çalışma, iğne kullanımında önlem alınması
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Fasciola hepatica</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Enterobius vermiculari</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması, tırnak temizliği

<i>Hymenolepis nana</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması
Kancalı kurt	Perkütan yolla	Eldiven ve koruyucu giysi kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Taenia solium</i>	Ağız yoluyla	Eldiven kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Schistosoma</i> spp.	Perkütan yolla	Eldiven ve koruyucu giysi kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Perkütan yolla	Eldiven ve koruyucu giysi kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Trichinella spiralis</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması
<i>Trichuris trichiura</i>	Ağız yoluyla	Eldiven ve maske kullanımı, el hijyeninin sağlanması

4. Tıbbi Laboratuvarlarda Biyogüvenlik ve Risk Yönetimi

Laboratuvar güvenliği, çalışanın kendisini, diğer çalışanları, çalışma ortamını, kullanılan cihaz ve ekipmanları her türlü hasardan koruması olarak tanımlanabilir. Laboratuvar güvenliği; cihaz, ekipman ve el aletlerinin kullanımı, genel düzen, işyeri düzeni ve hijyeni, depolama sistemleri ve atık yönetimi gibi operasyonlar sonucunda ortaya çıkabilecek riskleri ve alınması gereken önlemleri kapsar. Laboratuvar güvenliğini sağlamak için laboratuvarlarda bir iş sağlığı ve güvenliği kültürü oluşturulmalıdır (Lanchava ve [Gugeshashvili](#), 2024).

Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik; çalışanların işyerindeki biyolojik etkenlere maruziyeti nedeniyle meydana gelen veya gelebilecek risklerin önlenmesi ve çalışanların bu risklerden korunması için asgari hükümleri düzenlemeyi amaçlamaktadır. Yönetmeliğe göre biyolojik etkenlere maruziyet riski bulunan çalışmalarda, çalışanın sağlık ve güvenliğine yönelik risklerin değerlendirilmesi ve alınması gereken tedbirlerin belirlenmesi amacıyla çalışanın maruziyetinin türü, düzeyi ve süresi belirlenmelidir. Yapılacak risk değerlendirmesinde İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirmesi Yönetmeliğinde yer alan hükümler ile biyolojik etkenlerin sınıflandırılması, ilgili makamların önerileri, çalışmalar sonucunda ortaya çıkabilecek hastalıklar ile ilgili bilgiler, çalışanlarda oluşabilecek toksik ve alerjik etkiler dikkate alınmalıdır (Resmi Gazete, 2013).

Risk değerlendirmesi laboratuvar kaynaklı enfeksiyonları azaltabilecek uygun mikrobiyolojik uygulamaların, güvenlik ekipmanlarının ve tesis güvenlik önlemlerinin seçimine rehberlik eden bilgiler üretir. Ayrıca, risk değerlendirme sürecinin günlük laboratuvar operasyonlarına entegre edilmesi, risklerin sürekli olarak tanımlanması ve önceliklendirilmesi ve belirli durumlara göre düzenlenmiş risk azaltma protokollerinin oluşturulmasını sağlar ve olumlu bir güvenlik kültürünü teşvik eder (Pantella, 2017).

Klinik laboratuvarlar için belirli güvenlik gereklilikleri mevcuttur. Laboratuvarlarda kan ve vücut sıvıları ile yapılan çalışmalarda İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi'nin (OSHA) Kanla Bulaşan Patojenler Standardı dikkate alınmalıdır. Bu standartta yer alan standart önlemler tüm kan, vücut sıvıları, salgılar, deri ve mukoza zarlarının şüpheli veya doğrulanmış bir bulaşıcı etken varlığından bağımsız olarak bulaşıcı bulaşıcı etkenler içerebileceği ilkesine dayanmaktadır. Standart önlemlerin uygulanması sağlık personeli arasında bulaşıcı etkenlerin bulaşmasının önlenmesi için birincil stratejiyi oluşturmaktadır (Miller vd., 2012).

Genel olarak, klinik laboratuvarlar çalışmalarının çoğunu BSL-2'de yürütmektedir. Buna klinik örneklerin biyogüvenlik kabininde çalışılması da dahildir. Bir klinik laboratuvarın, uygun önlemleri sağlayamadığı bir numuneye sahip olması durumunda numunenin gerekli ekipman ve deneyime sahip bir tesise gönderilmesi tavsiye edilmektedir (Lanchava ve [Gugeshashvili](#), 2024).

Kişisel koruyucu donanımlar biyolojik risklerin giriş kapılarını (gözler, burun, ağız ve cilt) bloke ederek maruziyeti azaltmaktadır. Patojenler birden fazla yolla bulaşmaktadır ve yalnızca bir bulaşma yolu için uygulanan önlemler yeterli değildir. Risk değerlendirmesine bağlı olarak, havadan bulaşabilir olduğu bilinen veya şüphelenilen bulaşıcı bir etkenle çalışırken solunum koruması kullanılabilir. Kan yoluyla bulaşabilir bir etkenle çalışmak kişinin mukoza zarlarının (gözler, burun ve ağız) korunmasını gerektirebilir. Genel olarak tıbbi laboratuvar çalışanları laboratuvar önlüğü, göz koruması, kapalı burunlu ayakkabılar ve eldiven kullanmaktadır. Risk değerlendirmeleri laboratuvarında belirli bir iş için hangi kişisel koruyucu donanımın kullanılması gerektiğini belirlemeye yardımcı olmaktadır (CDC, 2020).

Tüm tıbbi laboratuvarlar tehlikesiz, tehlikeli veya potansiyel olarak tehlikeli atıklar üretmektedir. Laboratuvarlarda kimyasal, bulaşıcı, radyoaktif, kesici-delici veya birden fazla tehlike içeren maddeler tehlikeli atık üretebilmektedir. Bu nedenle laboratuvar personelinin çeşitli atıkların üretimini ve işlenmesini düzenleyen yönetmeliklere aşına olması önemlidir (Cornish vd., 2021).

5. Sonuçlar ve neriler

Tıbbi laboratuvar faaliyetleri sırasında, personel farklı derecelerde biyolojik ajanların maruz kalma, yaralanma ve iş kazası yaşayabilmektedir. Bu durum laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlara, biyolojik ajanların taşınmasına, fiziksel yaralanmalara, ikincil vakalara veya bulaşma sonucu oluşan çevre kirliliğine yol açmaktadır. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların bulaşma yolları patojenlerin farklı biyolojik özelliklerine göre solunum, yutma, inokülasyon ve cilt veya mukozal membran maruziyeti ile olabilmektedir. Her bulaşma yolu için farklı koruyucu önlemler vardır. Geçmişteki laboratuvar kaynaklı enfeksiyon raporlarının incelenmesi laboratuvar biyogüvenliğinin durumunu anlamak ve gelecekte önleme için etkili stratejiler geliştirmek açısından önem taşımaktadır (Zuo vd., 2023).

Biyolojik risk değerlendirmesi güvenli laboratuvar operasyonlarının temelini oluşturmaktadır. Biyolojik risk değerlendirme süreci, biliniyorsa bulaşıcı veya potansiyel olarak bulaşıcı bir etkenin veya malzemenin tehlikeli özelliklerini; bir kişinin bir etkene maruz kalmasına yol açabilecek faaliyetleri; böyle bir maruziyetin bir laboratuvar kaynaklı enfeksiyona neden olma olasılığını ve böyle bir enfeksiyonun olası sonuçlarını belirlemek için kullanılır. Risk değerlendirmesi ile belirlenen bilgiler; biyogüvenlik seviyelerinin ve iyi mikrobiyolojik uygulamaların yürütülmesi, güvenlik ekipmanlarının belirlenmesi ve laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların önlenmesine yardımcı olabilecek koruyucu tedbirler dahil olmak üzere uygun uygun önlemlerin seçimi için bir rehber sağlayacaktır (CDC, 2020).

Günlük laboratuvar operasyonlarına risk yönetimi sürecinin entegre edilmesiyle olumlu bir güvenlik kültürü teşvik etmek, tehlikelerin sürekli olarak tanımlanması, risklerin önceliklendirilmesi ve belirli durumlara göre uyarlanmış risk azaltma protokollerinin oluşturulmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, tehlikelerin ortadan kaldırılması veya azaltılmasıyla başlayarak, kalan riskleri ele almak için uygun mühendislik ve/veya idari kontrollerin uygulanmasına ve gerekirse çalışanı korumak için kişisel koruyucu ekipmanların belirlenmesine doğru ilerleyen bir kontrol hiyerarşisi oluşturulması gerekmektedir (CDC,2020).

Kaynaklar

- Ackelsberg, J., Liddicoat, A., Burke, T., Szymczak, W. A., Levi, M. H., Ostrowsky, B., Hamula, C., Patel, G., Kopetz, V., Saverimuttu, J., Sordillo, E. M., D'Souza, D., Mitchell, E. A., Lowe, W., Khare, R., Tang, Y. W., Bianchi, A. L., Egan, C., Perry, M. J., Hughes, S., Layton, M. (2020). *Brucella* Exposure Risk Events in 10 Clinical Laboratories, New York City, USA, 2015 to 2017. *Journal of clinical microbiology*, 58(2). <https://doi.org/10.1128/JCM.01096-19>
- Algarni, A., Alsharman, A., Elfatih, M. (2023). Occupational Hazards and Safety Measures Among Medical Laboratories Staff in Eastern Province- KSA. *Journal of Safety Studies*. 8(1), 1.
- Ali, K., Meyer, E., & Kabir, F. (2024). Editorial: Biorisk management, laboratory acquired infections and clinical containment, volume II. *Frontiers in public health*, 12, 1368828. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1368828>
- Biryol, S. (2022). Tıbbi Laboratuvarlarda Biyolojik Riskler Tehlikeler ve Önlemler. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 3(1):27-35.
- Blacksell, S. D., Dhawan, S., Kusumoto, M., Le, K. K., Summermatter, K., O'Keefe, J., & Hamilton, K. (2024). Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review. *The Lancet Microbe*, 5(2), 194-202.
- Bouza, E., Sanchez-Carrillo, C., Hernangomez, S., Gonzalez, M.J. (2005). Spanish co-operative group for the study of laboratory-acquired brucellosis. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *Journal of Hospital Infection*, 61(1): 80-3.
- Boyacı, H., Dündar, G. İ., & Senel, I. K. (2021). Laboratory employees' perception of occupational risk factors. *International journal of medical biochemistry*, 4(2), 61.
- CDC, (2020). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6 th edition. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health: ABD.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2002). Laboratory-acquired West Nile virus infections--United States, 2002. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 51(50), 1133–1135.
- Ceyhan, İ. (2005). Biyogüvenlik laboratuvar seviyeleri ve biyogüvenlik kabinlerinin seçimi kullanımı ve bakımı. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun/Türkiye.
- Coelho, A. C., & García Díez, J. (2015). Biological risks and laboratory-acquired infections: a reality that cannot be ignored in health biotechnology. *Frontiers*

in *bioengineering and biotechnology*, 3, 56. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2015.00056>

Cornish, N. E., Anderson, N. L., Arambula, D. G., Arduino, M. J., Bryan, A., Burton, N. C., Chen, B., Dickson, B. A., Giri, J. G., Griffith, N. K., Pentella, M. A., Salerno, R. M., Sandhu, P., Snyder, J. W., Tormey, C. A., Wagar, E. A., Weirich, E. G., & Campbell, S. (2021). Clinical Laboratory Biosafety Gaps: Lessons Learned from Past Outbreaks Reveal a Path to a Safer Future. *Clinical microbiology reviews*, 34(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00126-18>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), (2004). Laboratory Biosafety Manual, 3th Editionn. Geneva:WHO.

El Jaouhari, M., Striha, M., Edjoc, R., & Bonti-Ankomah, S. (2022). Laboratory-acquired infections in Canada from 2016 to 2021. *Canada communicable disease report*, 48(7-8), 303–307. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i78a02>

Felinto de Brito, M. E., Andrade, M. S., de Almeida, E. L., Medeiros, A. C., Werkhäuser, R. P., de Araújo, A. I., Brandão-Filho, S. P., Paiva de Almeida, A. M., & Gomes Rodrigues, E. H. (2012). Occupationally acquired american cutaneous leishmaniasis. *Case reports in dermatological medicine*, 2012(5):279517 . <https://doi.org/10.1155/2012/279517>

Harding, A.L, Byers, K.B. (2000). Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Hunt DL, eds. Biological safety: principles and practices. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 35–54.

Herwaldt B. L. (2001). Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 659–688. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.659-688.2001>

Herwaldt, B. L. & Juranek, D. D. (1993). Laboratory-acquired malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis, and toxoplasmosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 48(3), 313–323. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.313>

Kinoshita-Yanaga, A. T., Toledo, M. J., Araújo, S. M., Vier, B. P., & Gomes, M. L. (2009). Accidental infection by Trypanosoma cruzi follow-up by the polymerase chain reaction: case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 51(5), 295–298. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652009000500011>

Kozajda, A., Bródka, K., Szadkowska-Stanczyk, I. (2013). Factors influencing biosafety level and LAI among the staff of medical laboratories, Medycyna Pracy Workers Health and Safety. 64(4), 473–486.

Lanchava, O., & Gugeshashvili, S. (2024). Occupational health and safety risk management in the field of laboratory medicine. *MATEC Web of Conference*,

- Lim, C. Y., Bohn, M. K., Lippi, G., Ferrari, M., Loh, T. P., Yuen, K. Y., Adeli, K., Horvath, A. R., & IFCC Task Force on COVID-19 (2020). Staff rostering, split team arrangement, social distancing (physical distancing) and use of personal protective equipment to minimize risk of workplace transmission during the COVID-19 pandemic: A simulation study. *Clinical biochemistry*, 86, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.09.003>
- Lo, J. & Path, F. (2015). Biological safety in the medical laboratory. *Hong Kong Medical Journal*, 21(3), 200.
- Lopes, A. P., Dubey, J. P., Moutinho, O., Gargat , M. J., Vilares, A., Rodrigues, M., Cardoso, L. (2012). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in women from the North of Portugal in their childbearing years. *Epidemiology and infection*, 140(5), 872–877. <https://doi.org/10.1017/S0950268811001658>
- Memish Z.A., Mah, M.W. (2001). Brucellosis in laboratory workers at a Saudi Arabian hospital. *American Journal of Infection Control*, 29 (1): 48-52.
- Miller, J. M., Astles, R., Baszler, T., Chapin, K., Carey, R., Garcia, L., Gray, L., Larone, D., Pentella, M., Pollock, A., Shapiro, D. S., Weirich, E., Wiedbrauk, D., Biosafety Blue Ribbon Panel, & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012). Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. *MMWR supplements*, 61(1), 1–102.
- Nawadkar, R., Dravid, A., Paprunia, U., Lewis, R., Kojima, K., Abrahamf, P., & Sahua, A. (2021). Case report of laboratory-acquired vaccinia virus infection in India. *Weekly Epidemiological Record*, 95(5/6), 33-39.
- Pentella, M.A. (2017). Components of a biosafety program for a clinical laboratory. In: Wooley DP, Byers KB, editors. *Biological Safety: Principles and Practices*. 5th edition. Washington (DC): ASM Press; 678–94.
- Resm  Gazete. (2013). Resm  Gazete Sayısı: 28678. Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin  nlenmesi Hakkında Yönetmelik <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18485&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
- Song, L., Gao, J., & Wu, Z. (2021). Laboratory-acquired infections with *Brucella* bacteria in China. *Biosafety and Health*, 3(2), 101-104.
- Suganthi, P., Usharani, B., Venkateswari, R., & Muthuraj, M. (2023). Biosafety Practices in Mycobacteriology Laboratory. Anatolyivna, T.V. (edt.), *Research Advances in Microbiology and Biotechnology Vol. 3*.

- T.C. Sağlık Bakanlığı (2014). Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Laboratuvar Güvenliği Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 937, Ankara.
- Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği (2024). Resmi Gazete, Sayı:32566. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2024/06/20240604-1.htm>
- Traxler, R.M., Lehman, M.W., Bosserman, E.A., Guerra, M.A., Smith, T.L. (2013). A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(9), 3055–3062. doi:10.1128/JCM.00135-13
- United Nations, (2016). Final report of the open-ended intergovernmental expert working group on indicators and terminology relating to disaster risk reduction. Available from http://www.preventionweb.net/files/50683_oiewgreportadvanceuneditedversion.pdf
- Zaki, A. N. (2010). Biosafety and biosecurity measures: management of biosafety level 3 facilities. *International journal of antimicrobial agents*, 36, 70-74.
- Zuo, K., Wu, Z., Zhao, C., & Liu, H. (2023). Risk and countermeasure of laboratory-acquired infection based on pathogen transmission routes. *Biosafety and Health*, 5(3), 133-137.

BÖLÜM 2

Çocuklarda Pnömonik Efüzyon ve Ampiyemin Prognoza Etkisi ve Yönetimi

Tamer Sekmenli¹

¹ Professor, M.D., Selcuk University School of Medicine Department of Pediatric Surgery. Konya, Turkey
ORCID ID: 0000-0001-8867-1383

GİRİŞ

Pnömonik efüzyon, akciğer enfeksiyonu ile ilişkili plevral efüzyon olarak tanımlanır. Bu efüzyonlar inflamasyonun ve enfeksiyonun plevraya yayılmasından kaynaklanır. Çok daha az yaygın olarak, retrofaringeal, vertebral, abdominal ve retroperitoneal boşluklar gibi plevraya komşu diğer bölgelerdeki enfeksiyonlar plevraya yayılarak efüzyon gelişmesine neden olabilir.

Pnömonik efüzyonun erken döneminde plevra iltihaplanır; proteinlerin, sıvının ve lökositlerin plevral boşluğa daha sonra sızması efüzyonu oluşturur. Oluşumu sırasında plevral efüzyon genellikle sterildir ve düşük lökosit sayısı vardır. Zamanla bakteriler sıvıyı istila ederek plevral boşlukta aşırı derecede pürülan sıvının varlığı olarak tanımlanan ampiyeme neden olur. Plevral ampiyemin gelişimi, konakçı direnci, bakteriyel virülans ve tıbbi tedaviye başvuru zamanlaması arasındaki denge ile belirlenir (1).

Loküle parapnömonik efüzyon, efüzyon içinde sıvının serbest akışını engelleyen septasyonların varlığını ifade eder. Lokülasyon genellikle görüntüleme (ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi [BT]) ile tespit edilir. Lokülasyon, hastalık ilerledikçe sıvıda proteinli kalıntıların birikmesinden kaynaklanabilir.

Ampiyem, Gram boyamada bakteriyel organizmaların varlığı ve/veya plevral boşlukta aşırı derecede pürülan sıvı olarak tanımlanır. Komplike parapnömonik efüzyon, plevral boşluğa bakteri invazyonu nedeniyle plevral sıvıda meydana gelen değişiklikleri ifade eder. Bakteriler antibiyotik tedavisinden sonra hızla temizlendiğinden, komplike parapnömonik efüzyonlardan alınan sıvı kültürleri sıklıkla negatiftir. Klinik uygulamada bu terim sıklıkla loküle efüzyon veya ampiyem için kullanılır. Komplike pnömoni , loküle parapnömonik efüzyon, ampiyem veya daha nadiren pnömotoraks, nekrotizan pnömoni veya akciğer apsesi dahil herhangi bir komplikasyonun eşlik ettiği pnömoniyi ifade eder.

GENEL BAKIŞ

Çocuklarda parapnömonik efüzyonun tedavisinde hem tıbbi hem de cerrahi müdahalelerin rolü vardır (2,3). Tedavinin amaçları arasında plevral boşluğun sterilizasyonu, plevral sıvının çözülmesi ve akciğerin yeniden genişletilmesi yer alır. Tedavi seçimi, hastanın solunum durumu, sıvı koleksiyonunun boyutu ve lokalizasyonunun yanı sıra ilk müdahalelere verilen yanıt gibi faktörlere bağlıdır. Uygun tedavi ile sonuçlar genellikle mükemmeldir. Yetişkinlerdeki parapnömonik efüzyon çalışmalarından elde edilen klinik deneyim ve veriler çocuklara uyarlanamaz, çünkü altta yatan akciğer bozuklukları yetişkinlerde daha

yaygındır ve yetişkinlerde parapnömonik efüzyonun morbidite ve mortalitesi çocuklara göre daha yüksektir.

Hastaneye Yatış: Pnömonik efüzyonlarla komplike olan pnömonili hastaların çoğunun hastaneye yatırılması gerekecektir. Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya fibrinolitik tedaviye ihtiyaç duyan çocukların bakımında, pediatrik göğüs hastalıkları, pediatrik cerrahi ve pediatrik anestezi uzmanlarının bulunduğu bir merkeze transfer erkenden planlanmalıdır (2). Bazen, küçük parapnömonik efüzyonları olan, klinik olarak iyi olan ve ayakta tedavi tedavisine yanıt veren hastalar, ilerlemenin yakından takip edilmesi koşuluyla hastaneye yatırılmadan tedavi edilebilir. Hastaneye yatış endikasyonları arasında altı aydan küçük yaşlar, bakteriyemi veya solunum sıkıntısı belirtileri ve ayakta tedavi yönetiminin başarısızlığı yer alır (4).

Klinik seyir: Pnömonik efüzyon ve ampiyem zamanla gelişen bir hastalık sürecidir ve farklı aşamalarda farklı yönetim stratejileri uygulanmalıdır (3). Erken evrelerde çocuklarda küçük efüzyonlar olma eğilimindedir ve solunum sıkıntısı yoktur; bu tür hastalar genellikle ayakta tedavi olarak, geniş spektrumlu oral antibiyotiklerle ve ayaktan tedavi bazında göğüs röntgeni ile yakın gözlemlerle tedavi edilebilir. Sürecin ilerleyen aşamalarında efüzyon büyüyebilir ve solunum fonksiyonunu tehlikeye atabilir; hastaneye yatmayı, intravenöz (IV) antibiyotikleri, ultrason değerlendirmesini ve plevral efüzyonun drenajını gerektirebilir (2,5). Daha sonra efüzyon loküle veya organize hale gelebilir ve/veya açıkça enfekte olabilir (ampiyem). Bu aşama genellikle fibrinolitik tedavi veya plevral boşluğun cerrahi debridmanı/drenajını içeren daha agresif tedaviyi gerektirir (6). Drenajın optimal tipi ve zamanlaması ve cerrahi müdahale konusunda uzman görüşü gelişmeye devam etmekte ve yönetim bir şekilde tartışmalı olmaya devam etmektedir (2). Pnömoni ile ilişkili plevral hastalığı olan çocuklar, başlangıçta bu evrim aşamalarından herhangi birinde olan bir efüzyonla ortaya çıkabilir. Yönetim, pnömonik sürecin gelişim aşamasına ve halihazırda hangi tedavinin sağlanmış olduğuna bağlıdır. Bazı vakalarda, efüzyon belirgin hale gelmeden önce ayaktan tedavi ortamında oral antibiyotikler zaten başlatılmış olabilir.

DESTEKLEYİCİ BAKIM

Pnömonik efüzyonlu çocuklar için destekleyici bakım antipiretikler, analjezi ve erken ambulasyonu içerebilir (2). Ampiyemli çocuklar her zaman ateşlidir; ateş düşürücüler gerektiğinde rahatlamak için kullanılmalıdır, ancak kullanımlarının klinik ilerlemenin göstergelerinden biri olan ateşin düzelmesini maskeleyebileceği uyarısında bulunulmalıdır. Nefes almayı engelleyebilecek ve

çocuğun öksürme isteğini etkileyebilecek plöretik ağrıyı tedavi etmek için analjezi kullanılmalıdır. Yeterli analjezi aynı zamanda erken ambulasyona ve akciğer genişlemesini teşvik edecek diğer önlemlere de yardımcı olacaktır. Ancak analjezi, klinik iyileşmenin izlenmesine izin verecek şekilde düzenli olarak planlanmak yerine hastanın semptomlarına göre uyarlanmalıdır. Sedatifler merkezi solunum depresyonuna neden olabilir ve solunum durumu yakından izlenerek tedbirli ve dikkatli kullanılmalıdır.

Pnömonik efüzyonlu çocuklar, yetersiz alım ve ateş ve taşipne nedeniyle artan kayıplar nedeniyle dehidrate hale gelebilir. Çocuğun oral alımı reddetmesi veya içmemesi durumunda IV sıvılar uygulanmalıdır. Ancak bu çocuklar aynı zamanda uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu geliştirme riski altında olduğundan, sıvı dengesine çok dikkat edilmelidir. Bronkodilatör tedavinin parapnömonik efüzyonu olan çocukların tedavisinde hiçbir rolü yoktur ve potansiyel olarak ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğunu kötüleştirerek hipoksemiye şiddetlendirebilir. Göğüs fizyoterapisi önerilmemektedir (2).

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Parapnömonik efüzyonu olan tüm çocuklar antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmelidir. Küçük efüzyonu olan çocuklarda bu, geniş spektrumlu oral antibiyotikleri ve ayakta tedavi bazında yakın gözlemi içerebilir (5).

Orta ila büyük efüzyon veya ampiyemi olan çocukların hastaneye yatırılması ve plevral penetrasyonu sağlayacak yeterli dozlarda intravenöz (IV) antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir (2). Plevral sıvının drenajı endikasyonu varsa, doğrudan antibiyotik tedavisine yardımcı olmak için plevral sıvı bakteri kültürleri ve Gram boyama için gönderilmelidir. Özellikle antibiyotik alan çocuklarda mikrobiyolojik tanı verimini artırmak için ek teknikler kullanılabilir. Bunlar arasında aerobik ve anaerobik organizmalar için doğrudan ve zenginleştirme kültürü, pnömokokal antijen tespiti (lateks aglütinasyon) ve spesifik veya geniş aralıklı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yer alır. Tedaviyi geciktirmeyecekse tercihen antibiyotiklere başlamadan önce kültür gönderilmelidir. Bununla birlikte, hasta plevral sıvıdan örnek alınmadan önce antibiyotik kullanıyor olsa bile kültürler yine de yararlı olabilir. Antibiyotiklerden ilk seçimi ampirik olmalı ve hastanın yaş grubunda sırasıyla toplumdan edinilmiş veya nozokomiyal pnömونيye neden olan en yaygın organizmalar dikkate alınarak, içinde bulunduğu toplum veya hastanede olmalıdır. Antibiyotik tedavisi, mevcutsa ve mevcutsa duyarlılık sonuçlarına göre değiştirilmelidir.

Yatan hastalar için önerilen ampirik tedavi, IV seftriakson veya sefotaksim (varsa) artı Staphylococcus aureus veya anaeroblar düşünülüyorsa klindamisin veya vankomisinidir . Birinci basamak antibiyotiklerin seçimi temel olarak belirli bir bölgede toplum kökenli pnömoniye neden olan en yaygın bakteriyolojik etiyolojiye göre belirlenir.

Toplumla ilişkili metisiline dirençli S. aureus'un (MRSA) neden olduğu parapnömonik efüzyonların artan sıklığı nedeniyle, kötü görünen çocuklar için rejime vankomisin veya klindamisinin dahil edilmesi özellikle önemlidir (7-9). Vankomisin MRSA tedavisinde tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir. Ancak organizmanın bunlara duyarlı olması durumunda klindamisin gibi diğer antibakteriyel maddeler de kullanılabilir. Daha yeni anti-MRSA antibiyotiklerinin kullanımı en dirençli vakalara ayrılmalıdır.

Hastane kaynaklı enfeksiyon: Hastane kaynaklı (nozokomiyal) parapnömonik efüzyonlu çocuklar için ampirik antibiyotik tedavisi, Gram-negatif organizmaları da kapsamalıdır. Aspirasyondan şüpheleniliyorsa (örneğin, altta yatan nöromusküler hastalığı veya nörolojik bozukluğu olan çocuklarda), oral anaerobların kapsanması önerilir. Antibiyotik tedavisinin süresi, sıvı drenajının yeterliliğine ve hastanın klinik yanıtına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir (5). Yaygın uygulama, ateşin geçmesinden sonra **en az 10 gün boyunca** antibiyotiklere devam edilmesidir; Çocuğun ateşi olmadığı ve iki ila beş gün boyunca göğüs drenajı yapılmadığında veya yakın klinik takip sağlanırsa muhtemelen daha erken bir zamanda antibiyotikler IV yoldan oral yola değiştirilebilir (2). Pnömonik efüzyon veya ampiyem ile ilişkili toplum kökenli pnömoni için, oral antibiyotiklerin hastaneden taburcu olduktan sonra IV antibiyotikler kadar etkili olduğu görülmektedir (10-12). Ayrıca oral antibiyotikler IV kateterlerle ilişkili olabilecek potansiyel komplikasyonları da önler. Çoğu pnömonik efüzyon veya ampiyem vakası için iki ila dört haftalık toplam antibiyotik kürü yeterlidir (5,13). MRSA dahil belirli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar daha uzun bir tedavi süreci gerektirebilir.

PLEVRAL SIVI

Küçük bir plevral efüzyon genellikle göğüs radyografisinde, lateral dekübit radyografide <1 cm'yi kaplayan veya hemitoraksın dörtte birinden daha azını opaklaştıran sıvı olarak görülmesiyle tanımlanır (5). Bu büyüklükte efüzyonu olan, iyi görünen ve solunum sıkıntısı olmayan çocuklar, geniş spektrumlu oral antibiyotiklerle ve göğüs radyografileriyle yakın gözlemlle ayakta tedavi edilebilir (5).

Efüzyon küçük olsa bile, kötü görünümlü, solunum sıkıntısı çeken, altı aydan küçük, bakteriyemi/sepsis kanıtı olan veya ayaktan tedavide başarısız olan hastalar için hastaneye kabul ve intravenöz (IV) antibiyotikler uygundur.

Loküle olmayan Orta veya büyük basit efüzyon: Orta veya büyük bir plevral efüzyon tipik olarak lateral dekübit radyografide >1 cm'yi kaplayan veya hemitoraksın dörtte birinden fazlasını opaklaştıran sıvı olarak tanımlanır (5). Bu tür hastalar, sıvının serbest akışlı (basit efüzyon) veya loküle olup olmadığının belirlenmesi için ultrasonografi ile ayrıca değerlendirilmelidir.

Tedaviye genel bakış: Pnömonik efüzyon ve ampiyemin tedavisine yönelik öneriler İngiliz Toraks Derneği (BTS), Amerikan Pediatrik Cerrahi Birliği (APSA) ve Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (PIDS) tarafından geliştirilmiştir (2,5,14).

Basit efüzyonları olan hastalar, drenaj ve ampirik olarak seçilen IV antibiyotiklerle tedavi edilebilir; bunlar daha sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre ayarlanır. Uygulamamızda sürekli drenaja olanak sağlayan pigtail kateter (küçük çaplı kateter) yerleştiriyoruz. Sürekli drenaj, tek başına antibiyotik veya basit torasentez yerine, hastada ciddi solunum sıkıntısı varsa veya torasik ultrasonla belirlendiği gibi efüzyon hemitoraksın yarısından fazlasını kaplayacak şekilde çok büyükse özellikle önemlidir. 24 ila 48 saat içinde iyi bir klinik veya radyolojik yanıt alamayan hastalarda muhtemelen loküle sıvı veya ampiyem gelişir ve buna göre tedavi edilmesi gerekecektir.

Drenaj yapıldığında, doğrudan antibiyotik tedavisine yardımcı olmak için kültürler ve Gram boyama için bir sıvı örneği gönderilmelidir. Antibiyotik alan çocuklarda mikrobiyolojik tanı verimini artırmak için ek teknikler kullanılabilir. Bunlar arasında aerobik ve anaerobik organizmalar için doğrudan ve zenginleştirme kültürü, pnömokokal antijen tespiti (lateks aglütinasyon) ve spesifik veya geniş aralıklı PCR yer alır. Plevral sıvının pH, glikoz ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi diğer özelliklerinin ölçümü, ampiyem tanısı şüpheli ise veya efüzyondan sorumlu olabilecek altta yatan bir durum mevcutsa yararlı olabilir. Bu özelliklerin rutin olarak ölçülmesi önerilmez. Drenaj prosedürlerine olan ihtiyacı tahmin etmek için kullanılmış olmalarına rağmen, sonuçlar toplum kökenli pnömonisi olan bir hastanın yönetimini nadiren değiştirir (5).

Alternatif olarak, orta ve bazen seçilmiş hastalarda büyük efüzyonu olan klinik olarak stabil hastalar için drenajsız antibiyotik denemesi önerilmiştir. Bu yaklaşım, hastanede yatan stabil ve klinik olarak iyi durumda olan, oksijen

desteğine ihtiyaç duymayan ve ciddi solunum sıkıntısı belirtisi olmayan çocuklarda değerlendirildi. Bu çocuklar, ampirik olarak seçilmiş antibiyotiklerle 24 ila 72 saatlik bir süre boyunca drenaj prosedürüne tabi tutulmadan tedavi edilir; klinik olarak yanıt vermeyen hastalara göğüs tüpü yerleştirilmesine veya cerrahi drenaja geçilir(15). Bu çocukların yaklaşık yarısında antibiyotikler tek başına başarılı oldu.

Torasentez: Çocuklarda parapnömonik efüzyonun tedavisinde basit torasentez nadiren kullanılır. Ancak bazen pigtail kateter yoluyla sürekli drenajın öngörülmediği ve ampirik antibiyotik seçiminin yeterli görülmediği durumlarda tanı amacıyla plevral sıvı elde etmek için kullanılır.

Torasentez ayrıca klinik olarak stabil hastalarda orta veya büyük miktardaki basit efüzyonların drenajı için terapötik olarak da kullanılmaktadır, ancak çoğu kurumda prosedürün yerini pigtail kateter yoluyla sürekli drenaj almıştır (aşağıdaki 'Göğüs tüpleri' bölümüne bakınız). Torasentez terapötik olarak kullanıldığında mümkün olduğu kadar fazla sıvı yavaş yavaş uzaklaştırılır (10 ila 20 mL/kg'a kadar). İlk torasentezden sonra sıvının yeniden birikmesi meydana gelirse veya efüzyon çok büyükse (örn. hemitoraksın yarısından fazlasını kaplıyorsa) pigtail kateter veya göğüs tüpünün yerleştirilmesi gerekir. Tekrarlanan torasentez önerilmemektedir (2).

Göğüs tüpleri — Büyük miktarlarda plevral sıvı, su altı sızdırmazlık sistemlerine sahip göğüs tüpleri (tipik olarak pigtail kateter) kullanılarak yavaşça boşaltılabilir. Göğüs tüpü, sıvı drenajı minimal hale gelinceye kadar yerinde bırakılır. Göğüs tüplerinin yerleştirilmesi ve yönetimine ilişkin ayrıntılar ayrı ayrı tartışılmaktadır.

• **Göğüs tüpü yerleştirme endikasyonları şunları içerir:**

•Büyük miktarlarda serbestçe akan plevral sıvı – Solunum sıkıntısı olmasa bile büyük efüzyonlar için (örn. hemitoraksın yarısından fazlasını kaplayan) genellikle küçük çaplı bir göğüs tüpü (pigtail kateter) yerleştiririz.

•Bozulmuş akciğer fonksiyonu - örneğin, solunum sıkıntısı, hipoksemi.

•**Loküle efüzyon** – İlk veya takip görüntülemeye sıvı lokülasyonu veya fibrinopürülan efüzyonların diğer kanıtları (örn. pozitif Gram boyama, açık irin veya pH <7,0, glukoz <40 mg/dL [2,22 mmol/L], LDH >1000) uluslararası birimler [16,67 kat/L], eğer bu özellikler ölçülüyorsa) (16). Bu özellikler mevcutsa, ek fibrinolitik tedavi veya video yardımlı torakoskopik cerrahiye (VATS) geçilmesini öneriyoruz.

•**Klinik iyileşme eksikliği** – Drenajsız antibiyotik tedavisi denemesi ile tedavi edilen hastalarda, herhangi bir iyileşme yoksa (örneğin, 48 ila 72 saatlik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş) veya sıvı yeniden birikirse veya Torasentez sonrası sıvı artarsa.

•**Tüp boyutu** – Daha küçük göğüs tüpleri (örneğin, pigtail kateterler dahil <14F), hastanın rahatsızlığını en aza indirmek için artık genel olarak geniş çaplı tüplere göre tavsiye edilmektedir (2,14). Geçmişte, fibrinopürülan eksüda nedeniyle tıkanmaya daha yatkın oldukları düşünüldüğü için daha küçük tüplerden sıklıkla kaçınılırdı, ancak klinik çalışmalar, özellikle göğüs tüpü drenajına ek olarak fibrinolitikler kullanıldığında bu kaygıyı kanıtlayamamıştır (17,18). Ayrıca fibrinolitik tedavi ile birleştirildiğinde küçük göğüs tüplerinin kullanımı büyük tüplere göre bazı avantajlar sağlayabilir (19,20).

•**Göğüs tüpünün yerleştirilmesi** – Göğüs tüpünün yerleştirilmesine rehberlik etmek için ultrasonografi kullanılabilir. İşlem ultrasonografiyle aynı anda gerçekleştirilebilir veya drenajın yerleştirilmesi için en uygun bölgeyi belirtmek üzere cilt işaretlenebilir (21-24). Doğrudan antibiyotik tedavisine yardımcı olmak için kültürler ve Gram boyama için sıvı örneği gönderilmelidir.

Pnömotoraks olmadığından emin olmak ve pozisyonu doğrulamak için genellikle göğüs tüpü yerleştirildikten sonra bir göğüs radyografisi alınır (2). Bununla birlikte, etkili şekilde çalışan bir göğüs tüpü yalnızca radyografiye dayanarak yeniden konumlandırılmamalıdır (25).

•**Yönetim** – Tüm göğüs tüpleri, her zaman hastanın göğüs seviyesinin altında tutulması gereken tek yönlü bir drenaj sistemine bağlanmalıdır (2). Su altı sızdırmazlık sistemi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sistem, su altında yaklaşık 1 ila 2 cm derinliğe yerleştirilen bir tüp ve havanın kaçmasına izin veren veya bir emme pompasına bağlanan bir yan havalandırmadan oluşur (2). Sistem günlük olarak drenaj miktarı, kabarcıklanma varlığı ve solunumla sıvıda salınım varlığı (tüp açıklığını ve plevral boşlukta uygun konumu doğrulayan) açısından değerlendirilmelidir.

Büyük efüzyonlar yavaş yavaş boşaltılmalıdır. Başlangıçtaki **10 mL/kg** plevral sıvının drenajından sonra bir saat boyunca drenin klemplenmesini öneririz. İri çocuk ve ergenlerde bazı uzmanlar tek seferde 1500 mL'den fazla sıvının boşaltılmaması gerektiğini ve drenajın **500 mL/saat** ile sınırlandırılması gerektiğini öne sürmekle birlikte bu öneriyi temellendirecek spesifik bir kanıt bulunmamaktadır (2,26). Bu önlemler önerilmektedir çünkü plevral sıvının çok hızlı drenajı bazen pulmoner ödeme ("reekspansiyon akciğer ödemi" olarak

bilinir) neden olur. Bu komplikasyon yetişkinlerde (27) ve malign lenfomalı çocuklarda (28) büyük efüzyonların drenajından sonra rapor edilmiştir ancak bunun dışında çocuklarda nadirdir.

Herhangi bir klinik bozulma belirtisi (örn. nefes darlığı, göğüs ağrısı) varsa, klemplenmiş drenler derhal açılmalıdır. Buna, hava kaçağı olan hastalarda (subklinik olabilir) (2) veya hızlı sıvı birikmesi nedeniyle tansiyon pnömotoraks neden olabilir.

Göğüs direninden sürekli kabarcıklanma, göğüs dreni klemplenirse tansiyon pnömotoraksa dönüşebilecek visseral plevral hava sızıntısının devam ettiğini gösterir. Bu nedenle kabarcıklı göğüs dreni klemplenmemelidir (2,26). Göğüs tüpü aspirasyona bağlıken sürekli kabarcıklanma mevcutsa tüpün konumu değerlendirilmelidir çünkü kısmen toraks dışında ve drenaj deliklerinden biri atmosfere açık olabilir (2). Sürekli kabarcıklanma, özellikle nekrotizan pnömoni vakalarında, bazen cerrahi müdahale gerektiren bir komplikasyon olan bronkoplevral fistülden de kaynaklanabilir.

Radyografik bulgular klinik durumun gerisinde kaldığı için rutin günlük akciğer grafilerine gerek yoktur (3). Klinik durumdaki değişikliklere göre veya müdahalelerden (örn. aspirasyonun veya klemplemenin kaldırılması) sonra göğüs radyografilerini tekrarlayın.

●**Sorun Giderme** – Sıvı drenajının aniden kesilmesi, tüpün kalın eksüdatif sıvı, irin veya döküntü nedeniyle kıvrıldığını veya tıklandığını gösterebilir (2). Küçük yumuşak drenajlar, özellikle küçük, hareketli çocuklarda çıkış yerinde bükülmeye eğilimlidir. Borunun irin nedeniyle tıkanması normal salinle dikkatli bir şekilde yıkanarak giderilebilir (küçük çaplı bir drenajda 10 mL yeterli olmalıdır) (2). Eğer önemli miktarda plevral sıvı kalırsa, tıkanıklığı açamayan bir dren çıkarılmalı ve değiştirilmelidir (2). Ayrıca sıvının loküle olması veya tüpün emme deliklerinin plevral boşluğun dışında olması durumunda drenaj durabilir (6).

●**Tüpün Çıkarılması** – Klinik iyileşme sağlandığında ve göğüs tüpü drenajı minimal düzeyde olduğunda (24 saatte 10 ila 15 mL'den az) göğüs tüpü çıkarılabilir (2,5,6). Drenajın tamamen çözülmesini beklemek gerekli değildir, çünkü tüpün kendisi plevral eksüdatif reaksiyon için bir uyarıcı görevi görebilir ve ikincil enfeksiyon riskini artırabilir. Göğüs tüpünü çıkarmadan önce klempleme denemesi yapmaya gerek yoktur (2). Tedaviye yanıtı gösteren klinik faktörler arasında ateşin düzelmesi, beyaz kan hücresi sayısının ve C-reaktif

proteinin (CRP) azalması, solunum ve kalp hızlarının azalması ve iştahta ve kendini iyi hissetmede iyileşme yer alır.

Göğüs tüpünün çıkarılması için analjezi kullanılabilir ve küçük çocuklarda sedasyon gerekli olabilir (2). Göğüs tüpü çıkarılmadan üç saat önce komşu cilde uygulanan lokal anestezi krem, ağrı kontrolünde IV morfin kadar etkili olabilir (29). Çocuk Valsalva manevrası yaparken veya nefes verme sırasında göğüs tüpü hızlı, sert bir hareketle çıkarılır (2). Göğüs radyografisi tipik olarak göğüs tüpü çıkarıldıktan sonra pnömotoraksı kontrol etmek için yapılır.

●**Komplikasyonlar** – Özellikle küçük tüplerin (pigtail kateterler) kullanımıyla göğüs tüplerinin komplikasyonları nadirdir ve kanama, çıkış yerinde yara enfeksiyonu, bronkoplevral fistül gelişimi, kalıcı ateletaksi ve akciğer yırtılmasını içerebilir (24,30).

●**Yanıt vermede başarısızlık** – Uygun tedavi ile semptomatik parapnömonik efüzyonu olan çocukların tedavinin ilk birkaç günü içinde iyileşmesi beklenebilir (6,31). Çocuğun ateşi veya taşipnesi devam ederse ve havalandırma düzelmezse, yukarıda açıklandığı gibi lokülasyonların gelişmesi nedeniyle göğüs tüpü tıkalı olabilir veya boşaltılamıyor olabilir (6).

Göğüs tüpü drenajı ile antibiyotik tedavisine 24 ila 48 saat içinde iyi bir klinik yanıt alamayan hastalar için loküle sıvı veya ampiyem için kullanılan tedavilere (yani fibrinolitik tedavi veya VATS) ilerlemeyi öneriyoruz. Bazı kurumlarda tedaviyi ilerletmeden önce lokülasyonu değerlendirmek için ultrason tekrarı yapılır. Diğer kurumlarda terapi ampirik olarak ilerletilmektedir.

LOKÜLE EFÜZYON VEYA AMPİYEM

İlk ultrasonda loküle sıvı kanıtı olan hastalar, sıvıyı boşaltmak ve enfeksiyonu temizlemek için daha agresif müdahale gerektirir. Drenajın optimal tipi ve zamanlaması ve cerrahi müdahale ile ilgili uzman görüşleri gelişmeye devam etmekte ve yönetim bir şekilde tartışmalı olmaya devam etmektedir. Ana seçenekler fibrinolitik tedavi ve plevral boşluğun cerrahi debridmanıdır.

Aşağıda açıklanan yönetim yaklaşımları, Amerikan Pediatrik Cerrahi Birliği (APSA) ve İngiliz Toraks Derneği'nin (BTS) kılavuzlarıyla tutarlıdır (2,14).

Intraplevral fibrinolitik ve cerrahi tedaviye karşı intraplevral fibrinolitik tedavi (fibrinolitik damlatılarak plevra kateter yerleştirilmesi) veya cerrahi tedavi (tipik olarak video yardımlı torakoskopik cerrahi [VATS]), loküle efüzyonlu çocuklar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir. Ancak biz, ilk tedavi

seçeneği olarak fibrinolitik tedavinin denenmesini, ardından fibrinolitiklerle plevral drenaj başarısız olanlarda BTS ve APSA kılavuzlarına uygun olarak VATS'nin uygulanmasını öneriyoruz (2,14). Bu öneri sınırlı kanıtlara dayanmaktadır ve çoğu uzman her iki yaklaşımın da makul olduğu konusunda hemfikirdir. Seçim, mevcut uzmanlık, maliyet hususları ve hasta tercihlerinden etkilenebilir.

Fibrinolitiklerle plevral drenaj çocukların yaklaşık yüzde 83'ünde başarılıdır; Tıbbi tedavide başarısız olan geri kalan yüzde 17'lik kesime, aşağıdaki randomize çalışmalarda gösterildiği gibi, VATS gerekecek.

- Avrupa'da yapılan randomize bir çalışma, VATS'ı fibrinoliz ile birlikte tıbbi tedaviyle karşılaştırdı ve klinik sonuçlarda hiçbir fark bulamadı (32). Bu çalışmada, radyografik ampiyem kanıtı ve drenaj endikasyonu olan 60 çocuk (<16 yaş), primer VATS veya intraplevral ürokinaz ile perkütan göğüs tüpü drenajı ile tedaviye rastgele atandı. Birincil sonuç ölçütü müdahaleden sonra hastanede kalış süresiydi ve gruplar arasında fark yoktu (%95 GA -2 ila 1 gün). Müdahale sonrasında ortalama hastanede kalış süresi her iki grup için de altı gündü; VATS ile tedavi edilenler için 3 ila 16 gün ve fibrinoliz tedavisine randomize edilenler için 4 ila 25 gün aralığındaydı. Birincil VATS ile tedavi edilen grupta hastane maliyetleri, birincil fibrinolyze randomize edilenlere göre yüzde 25 daha yüksekti. Bu denemede kullanılan fibrinolitik maddenin, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde yaygın olarak kullanılan fibrinolitik ajanlardan daha ucuz olan ürokinaz olduğu dikkate değerdir.

- Benzer bulgular, 36 çocuğun primer VATS veya alteplaz (rekombinant insan doku plazminojen aktivatörü [tPA]) ile fibrinoliz ile başlangıç tedavisine randomize edildiği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki randomize bir çalışmada da gösterilmiştir (33). Fibrinolizin başarısızlık oranı yüzde 16,6 idi (18 denekten 3'ü) ve primer VATS ile tedavi edilen iki hasta ameliyattan sonra ventilatör desteğine ihtiyaç duydu. Müdahaleden sonra ortalama hastanede kalış süresinde herhangi bir fark yoktu, ancak birincil fibrinoliz ile tedavi edilen grup için hastane maliyetleri önemli ölçüde daha düşüktü (7.600 ABD Dolarına karşılık 11.700 ABD Doları).

Bu nedenle, uzun vadeli sonuçlar tüm tedavi planları için mükemmeldir (tek başına antibiyotik, fibrinolitiklerle birlikte plevral kateterler ve VATS), ancak VATS ile cerrahi tedavi daha yüksek tedavi maliyetleriyle ilişkilidir ve özel uzmanlık gerektirir. Bu randomize çalışmalar yayınlanmadan önce birçok kurum birincil cerrahi tedaviyi kullanmayı tercih ediyordu çünkü bu yaklaşımın göğüs tüpüyle tedavi süresini (10,6'ya karşı 4,4 gün), hastanede kalış süresini (20'ye

karşı 10,8 gün) ve antibiyotik tedavisini (21,3'e karşı 12,8 gün) azalttığı görüldü. (gün) ve mortalite (yüzde 3,3'e karşı yüzde 0) (34).

Fibrinolitik tedavi : Loküle parapnömonik efüzyonlardaki fibrinöz iplikleri parçalamak için fibrinolitik ilaçların kullanımı yetişkinlerde ve çocuklarda tanımlanmıştır. Bu ilaçlar arasında ürokinaz, alteplaz (tPA) veya streptokinaz bulunur.

●Etkinlik – Komplike parapnömonik efüzyon için tıbbi tedavinin bir bileşeni olarak fibrinolizi destekleyen kanıtlar, çeşitli fibrinolitik tedavileri normal salinle karşılaştıran randomize çalışmalardan ve meta-analizlerden gelir ve fibrinolitik tedaviyi zayıf bir şekilde destekler:

•Loküle efüzyonları veya ampiyemi olan yetişkinlerde yapılan bir meta-analiz, saline kıyasla fibrinolitik tedaviyle sonuçlarda anlamlı olmayan bir iyileşme buldu (toplu risk oranı 0.55, %95 CI 0.28-1.07) (35). Aynı araştırmaları farklı yöntemler kullanarak analiz eden ayrı bir meta-analiz, fibrinolitiklerin cerrahi müdahale ihtiyacını azalttığını buldu (birleştirilmiş risk oranı 0.63, %95 GA 0.46-0.85) (36).

•Çocuklarda yapılan randomize bir çalışmada , parapnömonik efüzyonlu (plevral boşluğun >%20'si veya BT taramasında >2 cm kalınlık) göğüs tüpü yerleştirilen 17 çocukta intraplevral alteplazın normal saline karşı etkisi incelendi (37). Dokuz hastaya 1. ve 3. günde alteplaz ve 2. ve 4. günde salin verildi ve sekiz hastaya 2. ve 4. günde alteplaz ve alternatif günlerde salin verildi. Normal salin kullanıldığı günlerle karşılaştırıldığında alteplase uygulanan günlerde plevral drenaj arttı.

●Ajan seçimi – Fibrinolitik ajanlardan herhangi birinin diğerlerinden daha etkili olup olmadığını belirlemek için kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Ajan seçimi mevcudiyetine bağlıdır; mevcutsa ürokinaz tercih edilir, ardından alteplaz (tPA) ve streptokinaz gelir. Fibrinolitik rejime mukolitik ajan deoksiribonükleazın (DNaz; örneğin dornaz alfa) eklenmesinin , yetişkinlerde tedaviyi güçlendirdiği görülse de , çocuklarda yapılan randomize bir çalışmaya göre hastanede kalış süresi veya diğer sonuçlar açısından hiçbir faydası (38,39).

Çocuklarda sadece ürokinaz plasebo kontrollü olarak çalışılmış ve bu nedenle BTS tarafından tavsiye edilmektedir (2). Kuzey Amerika'da ürokinaz artık mevcut olmadığından genellikle alteplaz kullanılır. Bu yaklaşım, benzer sonuçları gösteren ve alteplaz ile ürokinaz ile karşılaştırıldığında torakostomi tüpü drenajının arttığını gösteren retrospektif bir vaka serisi ile desteklenmektedir (40). Streptokinaz, büyük bir çalışmadaki sınırlı etkinliği ve ara sıra alerjik

reaksiyonların bildirilmesi nedeniyle genellikle üçüncü basamak seçenek olarak kabul edilir (2,41).

●**Teknik ve doz** – Fibrinolitik tedavi, ilacın göğüs tüpünden damlatılması veya torakoskopi sırasında irigasyon yoluyla uygulanır. Çoğu durumda, fibrinolitik tedaviyi, hafif sedasyon kullanılarak ultrason rehberliğinde yerleştirilen bir pigtail kateter yoluyla uyguluyoruz. Tedavi rahatsızlığa neden olabilir ve yeterli sedasyon ve/veya analjezi sağlanması gerekir.

Çeşitli çalışmalarda bu ajanların farklı dozları kullanılmıştır. Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (PIDS) kılavuzunda, bu rejimlerin üç aydan büyük çocuklarda güvenli ve etkili olduğunun gösterildiği klinik çalışmalara dayanarak alteplaz tedavisine yönelik iki yaklaşım tanımlanmıştır (5):

•40 mL %0,9 salinde 4 mg alteplaz , intraplevral, bir saatlik bekleme süresiyle; üç gün boyunca her 24 saatte bir tekrarlayın (toplam üç doz) (14,33).

•Alteplase 0,1 mg/kg (maksimum 3 mg), 10 ila 30 mL %0,9 salin içinde , intraplevral, 45 dakika ila bir saat bekleme süresiyle ve üç gün boyunca her sekiz saatte bir tekrarlanır (toplam dokuz doz) (42).

Ürokinaz için aşağıdaki teknik ve doz BTS kılavuzlarında (2) önerilmektedir ve aynı zamanda PIDS kılavuzunda da (5) yer almaktadır:

•Bir yaş ve üzeri çocuklar için 40 mL %0,9 salinde 40.000 ünite ürokinaz ve bir yaşından küçük çocuklar için 10 mL %0,9 salinde 10.000 ünite. Bu doz üç gün boyunca günde iki kez (dört saatlik bekleme süresiyle) uygulanmalıdır; Altı dozdan sonra yanıtın eksik olması durumunda ek dozlar uygulanabilir. Çocuğun rahatsız olması durumunda intraplevral bupivakain (%0,25'lik solüsyondan 0,5 ila 1,0 mL/kg) ürokinaz ile birlikte uygulanabilir (2).

●**Kontrendikasyonlar** – Bronkoplevral fistülü veya kabarcıklı göğüs tüpleri (hava kaçasını düşündüren) olan hastalarda fibrinolitik tedavi uygulanmamalıdır çünkü böyle bir hastada göğüs tüpünün klemplenmesi tansiyon pnömotoraksa neden olabilir. Ayrıca, çocukta herhangi bir klinik bozulma belirtisi varsa (örn. nefes darlığı, göğüs ağrısı) klemplenen göğüs tüplerinin klempleri derhal açılmalıdır.

●Olumsuz etkiler – Fibrinolitik tedavinin olumsuz etkileri ateş, rahatsızlık, intraplevral kanama ve anafilaksiyi içerir (19,40,43). Yukarıda açıklanan ürokinaz ve/veya alteplazın kullanıldığı pediatrik çalışmalarda minör yan etkiler arasında intraplevral enjeksiyon sırasında rahatsızlık ve drenaj sıvısında geçici

kan lekelenmesi yer alıyordu (19,40). Erişkinlerde ürokinaza karşı nadir ani aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (44). Streptokinazın intraplevral uygulanması, ilacın intravenöz olarak uygulanmasına benzer bir sistemik antikor tepkisi oluşturur (IV) (45); ateş rapor edilmiştir ve diğer immünolojik yanıtlar mümkündür.

Cerrahi tedavi: Cerrahi müdahale, loküle efüzyon veya ampiyem olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak veya fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda ikincil tedavi olarak kullanılabilir. Uzmanların çoğu her iki yaklaşımın da makul olduğu ve seçimin mevcut uzmanlık, maliyet hususları ve hasta tercihlerinden etkilenebileceği konusunda hemfikirdir. Her iki durumdada, cerrahın karar verme sürecine erken katılımı, eğer endike ise cerrahi müdahalenin zamanında yapılabilmesini sağlamaya yardımcı olur (2).

●Endikasyonlar – Genellikle cerrahi müdahalenin gerekli olduğu durumlar şunlardır:

•İlk tedaviden (örn. antibiyotikler, göğüs tüpü drenajı ve üç ila dört gün boyunca fibrinolitik tedavi) sonra kalıcı sepsis belirtileri ve kalıcı plevral koleksiyon dahil olmak üzere klinik iyileşme eksikliği

•Önemli akciğer patolojisine sahip kompleks ampiyem (örneğin, bazen "kabuk" olarak adlandırılan, akciğeri "yakalayan" ve akciğerin yeniden genişlemesini önleyebilen kalın fibröz plevral kabuğun gelişimi)

•Piyopnömotorakslı bronkoplevral fistül

●Video yardımcı torakoskopik cerrahi – VATS, açık torakotomiden daha az invaziv olduğundan, bu teknikte uzmanlık mevcutsa, tipik hastalarda cerrahi drenaj için tercih edilen prosedürdür (2). Sıvı veya irin sürekli drenajı için işlemten sonra bir göğüs dreni yerinde bırakılır.

VATS, plevral sıvının göğüs tüpü yoluyla yeterli drenajını engelleyen kalın fibrinöz septasyonların çıkarılması için kullanılabilir. VATS, fibrinöz piyojenik materyalin debridmanına, lokülasyonların parçalanmasına (46-48) ve plevral boşluktan irin doğrudan görüş altında drenajına izin verir (2,49-51). VATS'ın kontrendikasyonları arasında plevral boşluğa erişim için plevral pencerenin geliştirilememesi, kalın piyojenik materyalin varlığı ve/veya fibrotik plevral kabuklar yer alır (2).

Gözlemsel çalışmalar ve vaka serileri, VATS'ın etkinlik ve güvenlik açısından iyi sonuçlara sahip olduğunu ve prosedürün genellikle ampiyemli çocuklarda

uygun uzmanlığın mevcut olduğu merkezlerde uygulandığını göstermektedir (2,46,47,52-56). Açık torakotomi ile karşılaştırıldığında VATS daha az invazivdir ve daha kısa analjezi süresi, göğüs tüpleri ve postoperatif kalış süresi ile ilişkilidir (16,46,47,57,58). VATS iki ila üç küçük yara izi bırakır (2,59). VATS kullanımı büyük ölçüde ekipmanın mevcudiyetine ve uygun şekilde eğitilmiş pediatrik göğüs cerrahlarına bağlıdır (2).

Fibrinolizli veya fibrinolizsiz antibiyotik ve drenajla karşılaştırıldığında VATS daha invaziv ve maliyetlidir ancak başarısızlık oranı daha düşüktür. Bu birbiriyle çelişen düşünceler, parapnömonik efüzyon ve ampiyemli çocuklarda tıbbi tedavinin erken VATS'a göre göreceli faydaları konusunda süregelen tartışmalara yol açmaktadır:

- Erken dönem VATS'ın savunucuları, eğer basit dren yerleştirilmesi için genel anestezi gerekiyorsa, uygun şekilde eğitilmiş bir cerrah mevcutsa, işlemin VATS ile de birleştirilebileceğini ileri sürmektedir (49). Erken VATS'ın kollabe akciğerin tam ekspansiyon şansını arttırdığı rapor edilmiştir (49-51). Bazı veriler, geç başvuran vakalarda (50,57) ve ürokinaz tedavisi başarısız olduktan sonra VATS uygulanan hastalarda (59-61) başarısızlık oranının arttığını ileri sürmektedir.

Fibrinolizsiz drenajla karşılaştırıldığında erken VATS'ın hastanede kalış süresini kısalttığı görülmektedir. Örnek olarak, bir çalışmada erken VATS'ın (başvurudan <48 saat sonra) geç VATS'a (başvurudan >48 saat sonra) kıyasla hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır (11,5'e karşı 15,2 gün) (53). Diğer retrospektif çalışmalarda da benzer bulgular rapor edilmiştir (54,62).

- Plevral drenaj/fibrinolitik denemesinin savunucuları, bu yaklaşımın hastaların çoğunda başarılı olduğuna ve dolayısıyla ameliyat ihtiyacını ortadan kaldırdığına dikkat çekiyor. Plevral drenaj yerleştirilmesi fibrinolizi de içerdiğinde, erken VATS ile karşılaştırıldığında benzer kalış süresi ve daha düşük maliyetle çocukların yüzde 80'inden fazlasında etkilidir. Sonuç olarak, loküle efüzyon veya ampiyemli çoğu hasta için bir fibrinoliz denemesi önerilmektedir; Destekleyici veriler ve gerekçeler yukarıda tartışılmıştır.

- Diğer teknikler** – Seçilmiş hastalarda diğer cerrahi teknikler kullanılır ancak çocuklarda nadiren gerekli olur.

- Minitorakotomi – Minitorakotomi, VATS'a benzer bir şekilde debridman ve tahliye sağlar (2). Ancak minitorakotomi, geleneksel cerrahi yaklaşımın

kullanıldığı açık bir prosedürdür ancak kesi uzunluğu, tipik torakotomi kesisine kıyasla oldukça kısadır.

- Dekortikasyon - Dekortikasyon, açık posterolateral torakotomiye ve kalın fibröz plevral kabuğun eksizyonunu ve piyojenik materyalin boşaltılmasını içerir. Bu, minitorakotomiden daha uzun ve daha karmaşık bir prosedürdür, kaburga çizgisi boyunca daha büyük bir doğrusal yara izi bırakır ve daha sonra skolyoz gelişimini teşvik edebilir (2,63).

Ampiyemli çocuklarda dekortikasyon nadiren gereklidir, çünkü hepsi olmasa da çoğu sonuçta başlangıçtaki akciğer fonksiyonuna geri döner. Geç ortaya çıkan ampiyemi ve belirgin fibröz plevral kabuğu ("peel"), kompleks ampiyemi ve kronik ampiyemi olan çocuklarda ve/veya VATS'ın başarısız olması durumunda prosedür gerekli olabilir (2,64).

- Tıbbi torakoskopi – Tıbbi torakoskopi, ampiyem dahil plevral hastalıkları olan yetişkinlerde VATS'a alternatif olarak kullanılmıştır; bu prosedür cerrahlar yerine göğüs hastalıkları uzmanları tarafından gerçekleştirilir ve genellikle hafif sedasyon altında yapılır. Tıbbi torakoskopi, güvenlik verilerinin eksikliği ve trokar boyutu gibi teknik zorluklar nedeniyle çocuklarda genellikle kullanılmaz. Bu prosedürün yetişkinlerde kullanımı ayrıca tartışılmaktadır.

ARAŞTIRMA TERAPİSİ

Sistemik glukokortikoidler parapnömonik efüzyonların yardımcı tedavisi olarak araştırılmıştır. Yarar ve potansiyel olumsuz etkilere ilişkin sınırlı ve çelişkili kanıtlar nedeniyle bu stratejiyi kullanmıyoruz.

Parapnömonik plevral efüzyonda yardımcı tedavi olarak intravenöz (IV) deksametazonun kullanımı, parapnömonik efüzyonu olan 60 çocukta (1 ay ila 14 yaş arası) (her grupta 18'i basit efüzyonlu, 12'si komplike efüzyonlu) randomize bir çalışmada araştırıldı (65). Şiddet grubuna göre ayarlama ve merkeze göre sınıflandırma sonrasında, deksametazonla tedavi edilen çocuklarda plaseboya kıyasla ortalama iyileşme süresi daha kısaydı (sırasıyla 109'a karşı 177 saat; tehlike oranı 1,95, %95 GA 1,10-3,45). Fayda öncelikle loküle parapnömonik efüzyonlardan ziyade basit olan çocuklar içindi. Deksametazon hiperglisemi riskini artırdı, ancak olumsuz olaylarda başka önemli bir fark yoktu. Bu çalışmanın sınırlamaları arasında, sonuçları etkilemiş olabilecek gruplar arasındaki temel özelliklerdeki bazı dengesizlikler ve basit efüzyonlu alt gruplar ile komplike efüzyonlu alt gruplar arasında ayırım yapmak için yetersiz örneklem büyüklüğü yer almaktadır. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada sistemik glukokortikoidlerin hiçbir faydası bulunamadı (66).

TABURCU SONRASI HASTA TAKİBİ

Hastaneden taburcu olduktan sonra, parapnömonik efüzyon veya ampiyemi olan çocuklar tam iyileşme ve semptomların tamamen düzelmesini sağlamak için takipte görülmelidir. Bu noktada rezidüel semptomları olan veya başvuru sırasında özellikle ciddi hastalığı olan hastalara göğüs radyografisi (posteroanterior ve lateral) yapıyoruz. Hastalar tamamen iyileşene ve göğüs radyografileri normale yakın hale dönene kadar takip edilmelidir; bu genellikle üç ila altı ay içinde gerçekleşir (2,6,67-69) ancak 16 aya kadar da sürebilir (70). Hastalarda plevral kalınlaşma nedeniyle etkilenen bölgelerde perküsyonda kalıcı donukluk ve nefes seslerinde azalma olabilir (2,71,72).

Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon öyküsü veya büyüme geriliği olan çocuklarda, bağışıklık bozuklukları gibi altta yatan predispozan durumların değerlendirilmesi dikkate alınmalıdır (2,73,74).

PROGNOZ VE SONUÇ

Başvuru sırasındaki belirgin anormalliklere ve tedavi yaklaşımlarının çeşitliliğine rağmen, parapnömonik efüzyon veya ampiyemli çocukların çoğunluğu tamamen iyileşmektedir (34,75,76). Ampiyemi olanlar, özellikle de *S. aureus* , anaerobik bakteriler veya grup A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*), tipik olarak daha geç iyileşmeye sahiptir (6). Antibiyotiğe dirençli organizmaların neden olduğu vakaların daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (52), ancak hastanede kalış süresi artabilir (53). Nekrotizan pnömoni gelişirse, bu durum bronkoplevral fistül ve tansiyon pnömotoraks veya göğüs duvarı perforasyonu (ampiyema necessitatis) ile komplike olabilir (2). Bu komplikasyonlar nadirdir, ancak ortaya çıkarsa iyileşme uzun sürer.

Ampiyemli 3418 çocukta birincil ameliyatlı ve ameliyatsız tedaviyi karşılaştıran sistematik bir incelemede, antibiyotik ve göğüs tüpüyle tedavi edilen çocuklarda ölüm oranı %3,3; Fibrinolitik tedavi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi ile tedavi edilen 363 çocuk arasında herhangi bir ölüm bildirilmemiştir (34). Bir ila iki yaşından küçük çocuklarda ölüm oranı daha yüksektir (71,77,78). Altta yatan hastalığı (örn. aspirasyon, yetersiz beslenme) olan hastalarda, özellikle tedavinin gecikmesi durumunda mortalite artar.

Uzun vadeli takip çalışmaları, çocukların yüzde 10'undan azının kalıcı semptomlara sahip olduğunu göstermektedir (70,76,79). Rezidüel radyolojik veya solunum fonksiyon anormalliklerinin oranı daha yüksektir, ancak bu

anormallikler genellikle hafiftir ve bu hastaların çoğu asemptomatiktir ve normal egzersiz toleransına sahiptir. Örnek olarak, parapnömonik efüzyonun iyileşmesinden en az iki yıl sonra incelenen 51 çocuk arasında, akciğer fonksiyonunda ve egzersiz kapasitesinde klinik önemi olmayan küçük anormallikler vardı (80). Bu rapordaki çocukların tümü yalnızca tıbbi tedaviyle tedavi edilmişti: yüzde 73'ü göğüs tüpü drenajı ve yüzde 33'ü drenaj ve fibrinolizleydi. Ampiyemli 36 çocuk üzerinde yapılan başka bir gözlemsel çalışmada, taburcu olduktan hemen sonra hafif spirometri anormallikleri gözlemlendi ve beş yıl içinde normale döndü (81). Çalışma, göğüs tüpü (fibrinoliz ile veya fibrinoliz olmadan) ile VATS ile tedavi edilen gruplar arasında spirometri sonuçları açısından herhangi bir fark tespit etmedi.

KAYNAKLAR

1. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280.
2. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1:i1.
3. Jaffé A, Balfour-Lynn IM. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:148.
4. Givan DC, Eigen H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med* 1998; 19:363.
5. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53:e25.
6. Panitch HB, Papastamelos C, Schidlow DV. Abnormalities of the pleural space. In: *Pediatric Respiratory Medicine*, Taussig LM, Landau LI (Eds), Mosby, St. Louis 1999. p.1184.
7. Alfaro C, Fergie J, Purcell K. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in complicated parapneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:274.
8. Mishaan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G, et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:201.
9. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1163.
10. Shah SS, Srivastava R, Wu S, et al. Intravenous Versus Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Complicated Pneumonia. *Pediatrics* 2016; 138.
11. Kushner LE, Nieves DJ, Osborne S, et al. Oral Antibiotics for Treating Children With Community-Acquired Pneumonia Complicated by Empyema. *Clin Pediatr (Phila)* 2019; 58:1401.
12. Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, et al. Comparative Effectiveness of Oral Versus Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy for Empyema. *Hosp Pediatr* 2015; 5:605.
13. Svetanoff WJ, Dorman RM, Dekonenko C, et al. Protocol-driven Antibiotic Treatment of Pediatric Empyema After Fibrinolysis. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:44.

14. Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* 2012; 47:2101.
15. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, et al. Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:475.
16. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics* 1999; 103:e63.
17. Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest* 2010; 137:536.
18. Lin CH, Lin WC, Chang JS. Comparison of pigtail catheter with chest tube for drainage of parapneumonic effusion in children. *Pediatr Neonatol* 2011; 52:337.
19. Thomson AH, Hull J, Kumar MR, et al. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2002; 57:343.
20. Pierrepont MJ, Evans A, Morris SJ, et al. Pigtail catheter drain in the treatment of empyema thoracis. *Arch Dis Child* 2002; 87:331.
21. Stavas J, vanSonnenberg E, Casola G, Wittich GR. Percutaneous drainage of infected and noninfected thoracic fluid collections. *J Thorac Imaging* 1987; 2:80.
22. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191:681.
23. Maier A, Domej W, Anegg U, et al. Computed tomography or ultrasonically guided pigtail catheter drainage in multiloculated pleural empyema: a recommended procedure? *Respirology* 2000; 5:119.
24. Hunnam GR, Flower CD. Radiologically-guided percutaneous catheter drainage of empyemas. *Clin Radiol* 1988; 39:121.
25. Hyde J, Sykes T, Graham T. Reducing morbidity from chest drains. *BMJ* 1997; 314:914.
26. Laws D, Neville E, Duffy J, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the insertion of a chest drain. *Thorax* 2003; 58 Suppl 2:ii53.
27. Trapnell DH, Thurston JG. Unilateral pulmonary oedema after pleural aspiration. *Lancet* 1970; 1:1367.
28. Pietsch JB, Whitlock JA, Ford C, Kinney MC. Management of pleural effusions in children with malignant lymphoma. *J Pediatr Surg* 1999; 34:635.
29. Rosen DA, Morris JL, Rosen KR, et al. Analgesia for pediatric thoracostomy tube removal. *Anesth Analg* 2000; 90:1025.

30. Scherer LR, West KW, Weber TR, et al. Staphylococcus epidermidis sepsis in pediatric patients: clinical and therapeutic considerations. *J Pediatr Surg* 1984; 19:358.
31. Wheeler JG, Jacobs RF. Pleural effusions and empyema. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, 2009. p.325.
32. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:221.
33. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg* 2009; 44:106.
34. Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, Flum DR. Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 115:1652.
35. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Chest* 2006; 129:783.
36. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002312.
37. Hanson SJ, Havens PL, Simpson PM, et al. Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:1328.
38. Livingston MH, Mahant S, Connolly B, et al. Effectiveness of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator and Dornase Alfa vs Tissue Plasminogen Activator Alone in Children with Pleural Empyema: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020; 174:332.
39. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011; 365:518.
40. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003; 228:370.
41. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005; 352:865.
42. Hawkins JA, Scaife ES, Hillman ND, Feola GP. Current treatment of pediatric empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:196.

43. Stringel G, Hartman AR. Intrapleural instillation of urokinase in the treatment of loculated pleural effusions in children. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1539.
44. Alfageme I, Vázquez R. Ventricular fibrillation after intrapleural urokinase. *Intensive Care Med* 1997; 23:352.
45. Laisaar T, Pullerits T. Effect of intrapleural streptokinase administration on antistreptokinase antibody level in patients with loculated pleural effusions. *Chest* 2003; 123:432.
46. Kercher KW, Attorri RJ, Hoover JD, Morton D Jr. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema. A case series. *Chest* 2000; 118:24.
47. Kern JA, Rodgers BM. Thoracoscopy in the management of empyema in children. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1128.
48. Angelillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ, et al. VATS debridement versus thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonia empyema. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1626.
49. Cohen G, Hjortdal V, Ricci M, et al. Primary thoracoscopic treatment of empyema in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:79.
50. Klena JW, Cameron BH, Langer JC, et al. Timing of video-assisted thoracoscopic debridement for pediatric empyema. *J Am Coll Surg* 1998; 187:404.
51. Merry CM, Bufo AJ, Shah RS, et al. Early definitive intervention by thoracoscopy in pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 1999; 34:178.
52. Quintero DR, Fan LL. Approach to pleural effusions and empyemas. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A:S151.
53. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113:1735.
54. Gates RL, Caniano DA, Hayes JR, Arca MJ. Does VATS provide optimal treatment of empyema in children? A systematic review. *J Pediatr Surg* 2004; 39:381.
55. Stovroff M, Teague G, Heiss KF, et al. Thoracoscopy in the management of pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1211.
56. Yim AP, Low JM, Ng SK, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery in the paediatric population. *J Paediatr Child Health* 1995; 31:192.
57. Doski JJ, Lou D, Hicks BA, et al. Management of parapneumonic collections in infants and children. *J Pediatr Surg* 2000; 35:265.

58. Subramaniam R, Joseph VT, Tan GM, et al. Experience with video-assisted thoracoscopic surgery in the management of complicated pneumonia in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36:316.
59. Jaffé A, Cohen G. Thoracic empyema. *Arch Dis Child* 2003; 88:839.
60. Bouros D, Antoniou KM, Chalkiadakis G, et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of parapneumonic empyema after the failure of fibrinolytics. *Surg Endosc* 2002; 16:151.
61. Sit SC, Cohen G, Jaffe A. Urokinase in the treatment of childhood empyema. *Thorax* 2003; 58:93; author reply 93.
62. Kurt BA, Winterhalter KM, Connors RH, et al. Therapy of parapneumonic effusions in children: video-assisted thoracoscopic surgery versus conventional thoracostomy drainage. *Pediatrics* 2006; 118: e547.
63. Mukherjee S, Langroudi B, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM. Incidence and outcome of scoliosis in children with pleural infection. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:221.
64. Fraga JC, Kim P. [Surgical treatment of parapneumonic pleural effusion and its complications]. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 Suppl 2: S161.
65. Tagarro A, Otheo E, Baquero-Artigao F, et al. Dexamethasone for Parapneumonic Pleural Effusion: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *J Pediatr* 2017; 185:117.
66. Fitzgerald DB, Waterer GW, Budgeon C, et al. Steroid Therapy and Outcome of Parapneumonic Pleural Effusions (STOPPE): A Pilot Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:1093.
67. Chan PW, Crawford O, Wallis C, Dinwiddie R. Treatment of pleural empyema. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:375.
68. Gocmen A, Kiper N, Toppare M, et al. Conservative treatment of empyema in children. *Respiration* 1993; 60:182.
69. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
70. Satish B, Bunker M, Seddon P. Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter? *Arch Dis Child* 2003; 88:918.
71. Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, McCracken GH Jr. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:578.

72. Wise MB, Beaudry PH, Bates DV. Long-term follow-up of staphylococcal pneumonia. *Pediatrics* 1966; 38:398.
73. Hilliard TN, Henderson AJ, Langton Hower SC. Management of parapneumonic effusion and empyema. *Arch Dis Child* 2003; 88:915.
74. Khakoo GA, Goldstraw P, Hansell DM, Bush A. Surgical treatment of parapneumonic empyema. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:348.
75. Cohen E, Mahant S, Dell SD, et al. The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:999.
76. Honkinen M, Lahti E, Svedström E, et al. Long-term recovery after parapneumonic empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:1020.
77. Meyerovitch J, Shohet I, Rubinstein E. Analysis of thirty-seven cases of pleural empyema. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4:337.
78. Hoff SJ, Neblett WW, Edwards KM, et al. Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:194.
79. Redding GJ, Walund L, Walund D, et al. Lung function in children following empyema. *Am J Dis Child* 1990; 144:1337.
80. Kontouli K, Hatziaorou E, Kyrvasilis F, et al. Long-term outcome of parapneumonic effusions in children: Lung function and exercise tolerance. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50:615.
81. de Benedictis FM, Carloni I, Osimani P, et al. Prospective evaluation of lung function in children with parapneumonic empyema. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54:421.

BÖLÜM 3

Kolon Poliplerine Yaklaşım

Eda Yıldızhan¹ & Mervan Kamar² &
Burak Veli Ülger³

¹ Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji/Embriyoloji A.D., Sur, Diyarbakır.
ORCID: 0000-0002-5648-6498

² Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., Sur, Diyarbakır, ORCID: 0000-0002-6581-1694

³ Prof. Dr., Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., Sur, Diyarbakır,
ORCID: 0000-0001-9843-6301

1.GİRİŞ

Kalın bağırsak, metabolik, immünolojik ve koruyucu işlevleri ile sağlığı önemli ölçüde etkileyen mikroorganizmaları bünyesinde barındırmaktadır (Holscher, 2017). Kalın bağırsağın temel iki görevi bulunmaktadır bunlar; emilim ve depolamadır.

Kolonun yarısında emilim gerçekleşirken, diğer yarısında ise depolama yapılır. Günlük ortalama 1500 ml kadar kimüs (kısmen sindirilmiş yiyecek ve sindirim salgılarından oluşan kalın, yarı sıvı bir kütle) ileoçekal valvden atılarak kalın bağırsağa gelir. Burada sindirilemeyen su ve elektrolitlerin büyük bir kısmı kolonda emilir ve geriye kalan kısmı ise dışkıyla beraber dışarı atılır.

Kalın bağırsaklarda villuslar bulunmaz ve enzim salgılanmaz. Kalın bağırsağın epitel hücreleri arasında mukus salgılayan çok sayıda Goblet hücreleri bulunur (Guyton,1989).

Kalın bağırsakta bulunan mikroorganizmalar insan sağlığı ve hastalıklar için oldukça önemli olup, hastalıklara karşın belirleyici faktörlerdendir (Rauf ve ark., 2022). Kalın bağırsak mikrobiyotası ikiye ayrılmaktadır;

1. Simbiyoz durumu olup, mikrobiyal topluluk dengededir.

2. Disbiyoz durumu ise proteobacteria türleri gibi zararlı mikroorganizmaların sayısının yüksek olması söz konusudur (Davis, 2018; Flint ve ark., 2012; Scott ve ark., 2008; Zhao ve ark., 2018).

1.1. Kalın Bağırsak Embriyolojisi

Primordiyal (taslak) bağırsak, intrauterin yaşamın birinci trimesterında fetüsün enine ve boyuna katlanıp umbilikal kesenin de embriyo içine dahil olmasıyla oluşur. Primordiyal bağırsak üç kısımdan oluşur;

- Foregut (ön bağırsak); bu kısımdan trakea, alt solunum sistemi, özofagus, mide, on iki parmak bağırsağı ve safra yolları gelişir (Sadler, 1993).
- Midgut (orta bağırsak); ince bağırsak ile sağ kolonun 2/3 meydana gelir (Kayalı, 1982).
- Hindguttan (son bağırsak) ise; sağ kolonun 1/3 kısmından başlayıp anal kanalın üst parçasına kadar olan kısım gelişir (Levine ve Haggitt, 1989).

1.2. Kalın Bağırsak Histolojisi

Sindirim kanalının bazı ortak yapısal özellikleri bulunmaktadır. Ancak bu kanal içerisinde, dört tabakadan oluşan bir lümen bulunmaktadır. Tabakalar dışa doğru;

1. Tunika (T.) mukoza; koruma, absorpsiyon (emilim) ve salgılama görevi üstlenir. Tunika mukoza ise 3 tabakadan oluşur.
 - T. Epitelyalis; tek katlı silindirik epitel hücrelerinden oluşur. Epitel hücreleri arasında ise Goblet hücreleri bulunur.
 - T. lamina propria; bağ doku tabakasıdır. Bu tabakada yoğun miktarda lenf folikülleri bulundurulur. Bu folikülleri organizmayı mikroorganizmalardan korur. Foliküller birleşerek lenf nodüllerini oluşturur. Bu lenf nodülleri ise Peyer plakları adını alır
 - T. muskularis mukoza ise; mukoza ile submukoza tabakalarını birbirinden ayıran düz kastan oluşan ince bir kas tabakasıdır (Levine ve Haggitt, 1989).
2. T. Submukoza; düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur. Meissner pleksusu bu tabakada yer alır.
3. T. muskularis propria; sirküler ve longitudinal dizili kaslardan oluşur. İki kas tabakası arasında ise myenterik (Auerbach's) pleksus ile T.submukoza tabakasında yer alan ve uzantıları T. muskularis propriaya kadar uzanan kan ve lenfatik damarlar bulunur.
4. T. Seroza ise; en dıştaki tabakadır. Bu tabakada visseral peritondan oluşur (Carlos ve Kelley, 1999).

1.3. Kalın Bağırsak Anatomisi

Kalın bağırsak ortalama 1,5 metre (m) uzunluğunda olup, ileum çekal valvden anüse kadar uzanır. Kalın bağırsak ince bağırsaklardan gelen kimüsteki sıvıları ve tuzları absorbe eder. İnce bağırsaklara göre daha geniş iç çaplıdır. T. muskularis propriada yer alan longitudinal kaslar, tenya coli adında bantlara ayrılır.

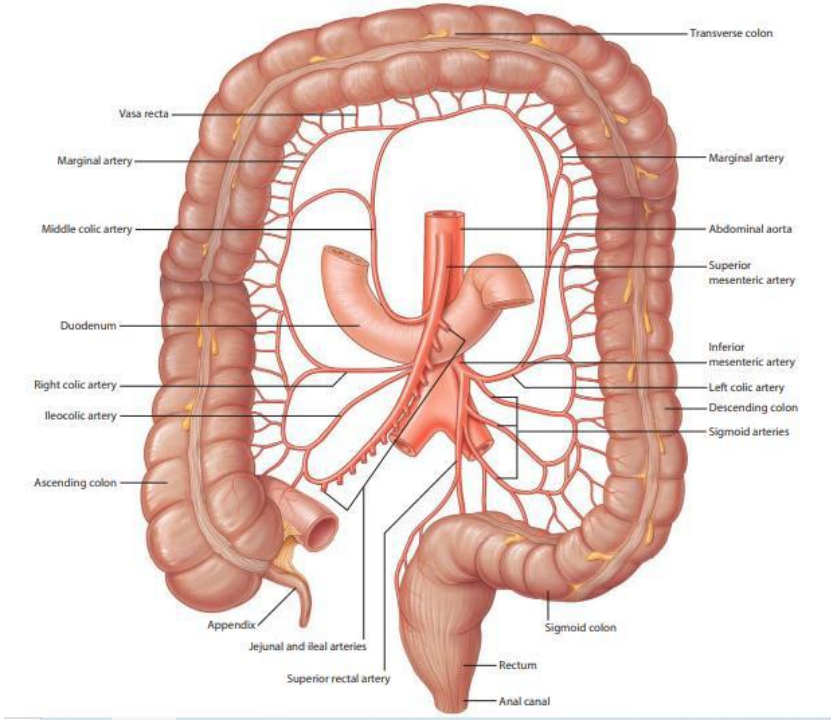
Terminal ileum ise ileoçekal valv ile çekuma açılır ve burası kalın bağırsağın başlangıç kısmını oluşturur. Çekum ise yaklaşık 7,5 cm çapında ve 10 cm uzunluğunda keseye benzer bir bölümdür. Kolon obstrüksiyonlarında perforasyon en sık çekumda görülür (Noory ve Abbaszadeh, 2003). Kolonun en geniş kısmını oluşturur. Terminal ileumun görevi ise ileum içeriğinin hızlıca çekuma hızlı boşalmasını engellemek ve bu içeriğin geri ileuma doğru geçişini engellemektir (Buğra ve ark., 2004).

Kalın bağırsağın ikinci kısmını ise çıkan kolon oluşturur. Çıkan kolon yaklaşık 15 santimetre (cm) uzunluğunda olup, sağ tarafı karaciğerin inferior lobuna uzanır. Böylece kalın bağırsağın ikinci kısmı olan hepatik fleksura ve dördüncü kısmı olan transvers kolonla devam eder (Buğra ve ark., 2004; Keith ve Moore, 2007). Transvers kolon, ortalama 50 cm uzunluğunda olup, hepatik fleksuradan başlar ve splenik fleksurada sonlanır. Visseral periton ile kaplıdır. Transvers kolon mezosu karın boşluğunu ikiye ayırarak olası enfeksiyonların diğer tarafa yayılmasını engeller (Keith ve Moore, 2007).

İnen kolon ise sol fossa iliakaya uzanan 25 cm uzunluğundaki kısımdır.

Kolonun çapı, distale doğru gittikçe daralır. Sigmoid kolon ise kalın bağırsağın son kısmını oluşturur ve lümen çapının en dar olduğu segmenttir. Uzunluğu ortalama 15-50 cm arasındadır. Tamamen periton ile sarılıdır (Buğra ve ark., 2004; Keith ve Moore, 2007). Kalın bağırsakta çaplarındaki ve yapısal farklılıklar nedeni ile sigmoid kolonda gelişen tümörler genellikle semptomatik olup, çekum ve çıkan kolon tümörleri ise büyüyene kadar asemptomatik kalmaktadır.

Embriyolojik olarak üç kısımdan oluşan kalın bağırsak üç arter ile beslenmektedir. Foregut çölyak arterden beslenirken, midgut superior mezenterik arterden ve son olarakta hindgut ise inferior mezenterik arterden beslenmektedir. superior mezenterik arter bütün ince bağırsağı besler ve bu alanlar transvers kolonun distaline kadar uzanır. Arterin bittiği yerde ise inferior mezenterik arter başlar splenik fleksuradan başlar (Şekil 1).

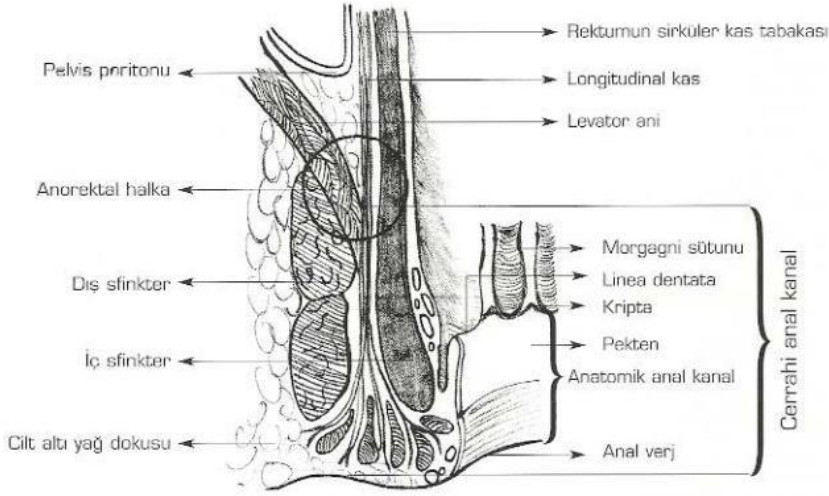


Şekil 1: Kalın Bağırsağı Besleyen Damarlar (Gray's Atlas of Anatomy, 2.Ed, 170)

1.4. Rektum ve Anal Kanal

Kalın bağırsak sigmoid kolondan sonra rektum ve anal kanal ile devam eder. Rektum, rektosigmoid bileşkeden başlayıp yaklaşık 12-15 cm'lik bölümle anal kanala kadar uzanır. Üç semnetten oluşmaktadır (üst, orta, alt). Bu segmentler özellikle rektum kanserlerinde, planlanan ameliyatın belirlenmesine yardımcı olur.

Anal kanal ise pelvik diyaframdan başlayıp, anal vejde sonlanan ortalama 4 cm uzunluğundaki kısımdır. Anal kanal rektum ampullasının daraldığı kısımdan başlayıp, aşağıya kadar uzanır. Rektumdaki sirküler kas tabakası anal kanalda kalınlaşarak internal anal sfinkter adını alır. Bu kaslar istemsiz çalışırlar. Anal kanalda internal ve eksternal sfinkterlerle çevrilidir. Eksternal anal sfinkter ise İnternal sfinkteri çevreleyen, çizgili kaslardan oluşur ve istemli çalışır (Buğra ve ark., 2004) (Şekil 2).



Şekil 2: Anal Kanalin Anatomik yapısı (Buğra D. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları, 2004, Syf: 24).

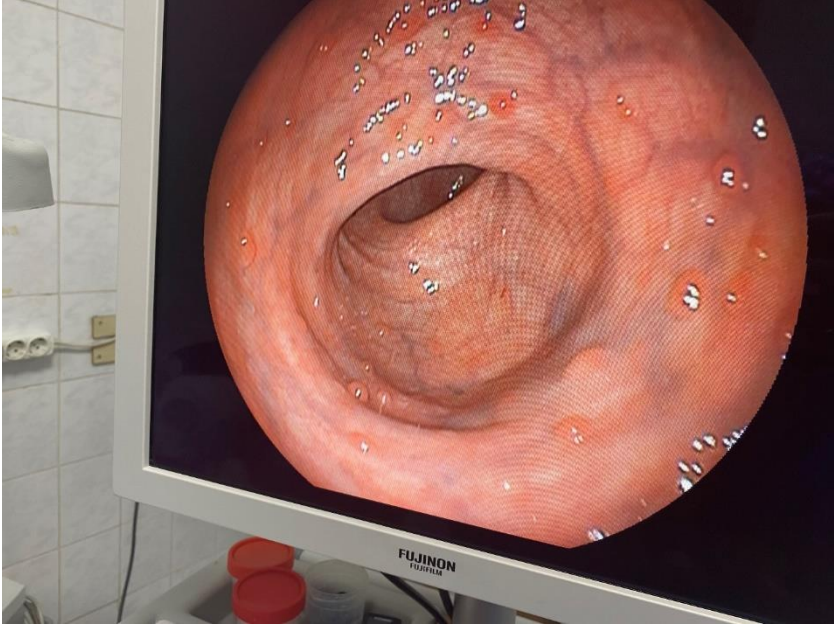
2. Kolon Poliplerine Yaklaşım

Tunika mukoza yada submukozadan köken alarak lümen içerisine doğru çıkıntı yapan oluşumlara polip denilmektedir (Shinya ve Wolff, 1979). Tespit edildikleri zaman, polipektomi yapılması veya biyopsi alınması olası malignitenin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Polipler malignite habercisi olmakla beraber, polibin çapı, lokalizasyonu ve histolojik yapısı oldukça önemlidir (Edwards ve ark., 2010; Armstrong ve Doll, 1975).

Kolon polipleri iki sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar;

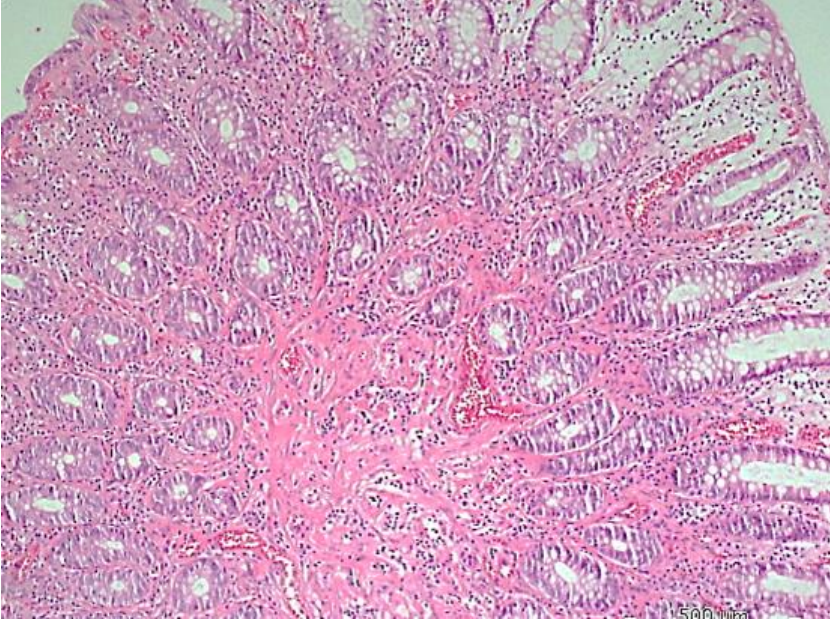
- ✓ Non-neoplastik olanlar,
 - hiperplastik polipler
 - inflamatuvar polip ve
 - hamartomatöz polipler
- ✓ Neoplastik olanlar ise
 - adenomatöz poliplerdir. En sık karşılaşılan polip türleridir.
 - Tübüler adenomlar %65-80 arasında görülürken, genellikle dimunitif olup, düşük dereceli displazi özelliği taşırlarlar.
 - Tübülövilöz adenomlar ise %10-25'i oluştururlar.
 - Villöz adenomlar ise karşılaşma sıklıkları %5-10 arasında olan poliplerden oluşmaktadır (Locke ve King, 1980; O'Brien ve ark., 1990).

Kolon kanserleri ile kolorektal polipleri içeren hastaların tespiti konusunda Türkiye’de yapılan çalışmaların yetersiz kalmasındaki ana sebebin tarama programlarındaki eksiklikler ve hasta uyumsuzluklarından kaynaklandığı görülmüştür (Dölek ve ark., 2013). Tarama programları genellikle adenom poliplerin erken tespitine dayanmaktadır (Winawer ve Zauber, 2002). Bir hastanın rektumunda izlenen farklı büyüklük ve çaplardaki polipler Resim 3’te gösterilmiştir.



Resim 3: Rektumunda görülen farklı büyüklük ve çaplardaki polipler (Orijinal resim).

Kolorektal kanserler (KRK) bütün kanser türleri arasında %10 sıklıkla görülen bir orana sahiptir. KRK’nin genellikle daha önce var olan adenomatöz poliplerden köken aldığı bilinmektedir (Xi ve Xu, 2021). Kolon kanserleri de mukozal kolonik poliplerden kaynaklanmaktadır. Histolojik incelemelerde, hiperplastik poliplerin sitoplazmalarında küçülme ve glandüler hücre sayılarında ise artma olduğu izlenmiştir. Ancak nükleer hiperkromatizm, tabakalaşma veya atipi içermezler (Tsai ve Lu, 1995). Adenomatöz poliplerde ise nükleuslar genellikle hiperkromatiktir, genişlemiştir ve puro şeklindedir (Resim 4) (Rubin ve Bronner, 2003). Tübüler adenomlar dallanmış tübüllerden oluşurken, villöz adenomlar bir yaprak şeklinde düzenlenmiş digitiform villuslar içermektedir. Tubulovillöz adenomlar her iki unsurdan oluşmaktadır.



Resim 4: Rektum'dan alınan spesmenlerin Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanmış ve düşük dereceli displazi ile karakterize yüzeyel adenomatöz değişiklikler tanısı konulmuştur (Orijinal resim).

Çok sayıda epidemiyolojik, klinik ve patolojik bulgunun gösterdiği gibi, neredeyse tüm kolon kanserleri adenomlardan kaynaklanmaktadır. Öncelikle kolon kanseri tanısı alan hastaların ameliyat sırasında rezeke edilen kolon segmentlerinin yaklaşık üçte biri veya daha fazlası adenom içermektedir. Bu oran kolon kanseri olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde yüksektir (Morson ve Dawson, 1972). Kolon kanseri riski adenomatöz polip sayısı arttıkça belirgin şekilde artmaktadır (Heald ve Bussey, 1975). Adenomatöz doku sıklıkla karsinoma bitişik olarak bulunmaktadır (Day ve Morson, 1978). Yüzlerce veya binlerce adenomatöz kolon polipine sahip olan bireylerde, kolektomi yapılmazsa kolon kanseri kaçınılmaz olarak gelişir (Sumimoto ve ark., 2017). Adenomlarda polipektomiye reddeden hastaların yaklaşık %4'ünde 5 yıl sonra, %14'ünde ise 10 yıl sonra kolon kanseri gelişmektedir (Bussey, 1975).

KRK tespiti için önerilen tanısal inceleme yöntemi kolonoskopidir. Kolonoskopi sırasında tespit edilen 1 cm'den büyük poliplerin kanama olasılığı daha yüksektir. Çünkü polip semptomları arasında en sık karşılaşılan bulgu arasında kanama şikayeti bulunmaktadır. Ayrıca karın ağrısı ve kabızlıkta görülebilir (Müller ve Sonnenberg, 1995). Polip boyutunun 1 cm üzerinde olması halinde rezeke edildikten 6 ay sonra, eksizyon bölgesini değerlendirmek için tekrar kolonoskopi önerilmektedir (Rex ve ark., 2002). Çünkü eksik polip

rezeksiyonun kolorektal kanserlerin önemli bir sebebi olduğu düşünülmektedir (Atkin ve ark., 1992).

SONUÇ

Ülkemizde yapılan çalışmalarda polip saptama yaşının ortalama 55-59 arasında olduğu bilinmektedir. Ancak tarama programlarının yetersizliği ve hasta uyumsuzluklarından kaynaklı aksaklıklar polip saptama yaş oranımızı düşürmektedir. Bu noktada kolorektal kanserlere karşı bilinçlendirme programlarının yaygınlaştırılması ve karşılaşılan bütün poliplerden boyutlarına bakılmaksızın mutlaka örnekleme yapılması erken tanı açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1.Holscher H.D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2), 172-184.
2. Guyton, AC. (1989). *Gastrointestinal Sistemde Sindirim ve Absorpsiyon*. Textbook of Medical Physiology, 3(4):1143.
- 3.Rauf A., Khalil A.A., Rahman U., Khalid A., Naz S., Shariati M.A., et al.(2022). Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(22), 6034-54.
4. Davi H.C. (2018). Can the gastrointestinal microbiota be modulated by dietary fibre to treat obesity? *Irish Journal of Medical Science*, 187(2), 393-402.
5. Flint H.J., Scott, K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. (2012). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*, 3(4), 289-306.
6. Scott K.P., Duncan S.H., Flint H.J. (2008). Dietary fibre and the gut microbiota. *Nutrition Bulletin*, 33(3), 201-211.
7. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X., et al. (.2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* , 359(6380), 1151-1156.
8. Sadler T.W., (1993). *Langmans's Medikal Embriyoloji*, Başaklar C. (çeviri editörü), 14:224-244.
9. Kayalı H. (1982). *İnsan Embriyolojisi*. 2. Baskı, Güven Kitabevi, İstanbul,
10. Levine DS, Haggitt RC. (1989). Normal histology of the colon. *The American journal of surgical pathology*, 13(11):966-84.
11. Carlos J.J.C., Kelley R. (1999). *Sindirim Sistemi, Temel Histoloji*. 1 ed: Barış Kitabevi, 368-9 p.
12. Noory N, Abbaszadeh E. (2003). Cecal dilatation and perforation after cesarean section. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2003;81(1):47-8.
13. Buğra D. (2004). Alemdaroğlu K, Akçal T. Genel Konular. *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, 2:17-20.
14. Keith L, Moore AFD. (2007). *Pelvis ve Perineum, Kliniğe Yönelik Anatomi: Nobel Kitabevi*, 385-90 p.
15. Shinya H, Wolff WI. (1979). Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg*, 190:679-83.

16. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. (2010). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 116:544-73.
17. Armstrong B, Doll R.(1975). Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*, 15:617-31.
18. Locke FB, King H. (1980). Cancer mortality risk among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 65:1149-56.
19. O'Brien M.J., Winawer S.J., Zauber A.G., Gottlieb L.S., Sternberg S.S., Diaz B., et al. (1990). National Polyp Study Workgroup. The national polyp study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 98(2): 371-379.
20. Dölek Y., Yuyucu Karabulut Y., Topal F., Kuşun N. (2013). Evaluation of gastrointestinal polyps according to their size, localization and histopathologic types. *Endoskopi Dergisi*, 21:31-5.
21. Winawer S.J., Zauber A.G. (2002). The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 12(1): 1-9.
22. Xi, Y., Xu, P. 2021. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*, 14(10): 101174.
23. Tsai C.J., Lu D.K. (1995). Small colorectal polyps: histopathology and clinical significance. *Am J Gastroenterol*, 90(6): 988–94.
24. Rubin C.E., Bronner M.P. (2003). Endoscopic mucosal biopsy: a memorial to Rodger C. Haggitt, M.D. In: Yamada T, Alpers D, Kaplowitz N, et al, editors. *Textbook of gastroenterology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2893–946.
25. Morson B.C., Dawson I.M.P. (1972). *Gastrointestinal pathology*. Oxford: Blackwell Scientific.
26. Heald R.J., Bussey H.J.R. (1975). Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 18(1): 6–10.
27. Day D.W., Morson B.C. (1978). The adenoma-carcinoma sequence. In: Morson BC, editor. *The pathogenesis of colorectal cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 58–71.
28. Sumimoto K., Tanaka S., Shigita K., Hirano D., Tamaru Y., Ninomiya Y., et al. (2017). Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Gastrointest Endosc*, 85(4): 816–21.

29. Bussey H.J.R. (1975). Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
30. Müller A.D., Sonnenberg A. (1995). Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med*, 123: 904-10
31. Rex D.K., Bond J.H., Winawer S., et al. (2002). Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*, 97: 1296.
32. Atkin WS., Morson BC., Cuzick, J. (1992). Longterm risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*, 326: 658- 62.

BÖLÜM 4

Parasetamol Kaynaklı Karaciğer Toksisitesi

Ferhat Şirinyıldız¹ & İzel Kavak²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0001-8800-9787

² PhD.c., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (TİP) Anabilim Dalı,
ORCID ID: 0000-0002-6990-3625

GİRİŞ

1. Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer vücudun en büyük iç organıdır ve 1.8 kg ağırlığa sahiptir (erkek 1400-1600; kadın 1200-1400 g). Karaciğer hepatosit adı verilen hücrelerden oluşur ve çok önemli fonksiyonları vardır. Karaciğer 4 lobtan meydana gelir. Bunlar; Lobus caudatus, Lobus quadratus, Lobus hepaticus dexter ve Lobus hepatis sinisterdir. Fonksiyonel ve anatomik sınıfları farklıdır. Anatomik olarak, lobus caudatus ve lobus quadratus lobus hepatis dexter'a aittir ve bu iki lob, a.hepatica propria ve v. Portae hepatis'in ramus sinisteri ile beslenmektedir. Sol lob ise hipokandriuma dek uzanır (Karanfil 2020). Ön yüzünde lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister bulunur. Bu iki lob birbirinden lig.falciforme hepatis tarafından ayrılır. Lobus dexter ise karaciğerin tamamının 5/6'sını oluşturur. Normal insanda kostalara dek uzanır hatta sol lob 6. kostanın üst sınırında sonlanır. Diyafram ile de yakın ilişkilidir. Sağ lob ise 10-11. kostaya dek iner ve diyafragmatik ve visseral yüz olarak iki yüz tanımlanmıştır (Karanfil 2020). Karaciğeri 5 yapı yerinde sabitler; periton ligamentleri, vena cava inferior, area nuda bağ dokusu, intraabdominal pozitif basınç ve altta olan karın içi organların appozisyonu. Karaciğer zar ve kollajenlerle kaplanmıştır. En derin noktasında perivasküler fibröz kapsülü vardır. Karaciğer içerisinde ductus biliferi, a.hapetica dalları ve vena porta üçlüsü vardır ve bu portal triad olarak adlandırılır (Thompson ve Takebe 2021). Hücreleri, substratları paylaşan ve metabolik sistemlerin hepsine enerji sağlamakla yükümlü olan kimyasal olaylar topluluğudur (Hall ve Hall 2020). Kandaki glukoz seviyesinin belirli bir sınırdan tutmak karaciğerin görevleri arasındadır. Kaslar ve karaciğer glikozu tok iken glikojen halinde depolar aç iken enerji ihtiyacı olduğu için tekrardan parçalar ve enerjiye çevirir. Karaciğerin amino asit metabolizmasında da görevi vardır. Tepkimeler sonucunda amonyak açığa çıkar ve bu amonyağı üreye çevirip pH dengesini sağlar. Kolesterol, trigliserit, fosfolipidler gibi plazma lipidlerinin sentezinde de görevlidir. Diğer bir önemli görevi de safra yapımıdır. Bir günde ortalama 1000 ml safra üretir ve safra kesesinde toplanır. Gerekli olur ise ince bağırsağa salınır ve yağ sindirimine, kolesterol taşınmasına, emilime, metabolik atıkların ve ilaçların atılımına yardımcı olur. Bu işlevi nedeniyle safra yapımı ekzokrin fonksiyon kabul edilir (Yılmaz 2021). Ayrıca karaciğerde A, D, B12, demir depolanır ve genişleyebilme özelliği nedeniyle 1000ml'e kadar kan da pompalayabilir (Samancı 2015).

1.1. Karaciğer ve Perfüzyon

Karaciğerde kan akım hızı yüksektir ancak akım direnci düşüktür, ortalama 9 mmHg'dır. Protein ve sıvının lenfatik sisteme geçişini sağlayan yol; hepatik sinüsoidlerin çok geçirgen olmasıdır. Bu geçirgenlik çok miktarda proteinin damar dışına çıkmasına ve lenf oluşumunun fazla olmasına neden olur. Karaciğerden gelen lenf sıvısının içinde 6 gr/dl kadar protein vardır. Karaciğerin kan akım hızları; toplardamarda 1100 ml/dk atardamarından ek gelen 300 ml destek kan ile 1400 ml/dk lık bir akıma sahiptir ve kalbin dakikada hacminin %27'sini alır. Normalde karaciğerde basınç düşüktür ancak damar direncinin artması tüm splenik dolaşımda kapiller hidrostatik basıncı artırır ve sindirim sistemindeki doku aralıklarına sıvı sızmasına ve ölüme neden olabilir (Hall 2017).

1.2. Karaciğer Metabolizması

Karaciğer birçok görevinin yanı sıra vitamin ve demir depolar. Vitaminler ve demir için bir depodur. D vitamini için 4 aylık, B12 vitamini için bir yıllık, A vitamini için 10 aylık bir depo görevi görür. En fazla depolanan A vitaminidir. Apoferritin; vücut sıvılarında demir fazlalığı olursa bu proteine bağlanır ve ferritin oluşturur, karaciğer de saklanma şeklide budur. Fibrinojen, protrombin, hızlandırıcı globülin, VII. Faktör ve kalan koagülanlar pıhtılaştırıcı faktörlerdir. Karaciğer bu pıhtılaşma için gerekli faktörleri sentezlemekle de görevlidir. Bu faktörler yerine getirilmez ise ya da K vitamini eksikliği görülürse pıhtılaşma bozuklukları meydana gelir. Karaciğerin diğer bir görevi de hormon ve yabancı maddeleri metabolize etmektir. Östrojen, kortizol, aldosteron gibi nice hormon ve ilacı zehirsiz hale getirerek safra ile vücuttan atar. Bu denge bozulur ise vücutta birikimi sonucu karaciğer toksisitesi görülür. Safrayla atılan ve hemoglobinin son ürünü olan bilirubindir. Hem halkası metabolize olunca biliverdine indirgenir, hızla bilirubine dönüşür ve plazma albümini ile bağlanarak serbest bilirubin adını alır. Serbest bilirubinde karaciğer hücrelerince tutulur ve glukuronidle birleşir ya da bakteriler tarafından ürobilinojene evrilir (Hall 2017).

2. Parasetamol

1884 yılında Strazburg Tıp Kliniği yönetici Profesör Adolf K.'nın asistanları bağırsak solucanlarından muzdarip ateş dahil pek çok semptom ve bulgudan yakınmışlardır. Adolf naftalin kullanmalarını önermiştir. Tedaviye rağmen klinik bulgular devam etmiş, bağırsak solucanlarında azalma gözlemlenmemiş ancak ateşin düştüğü görülmüştür. O güne dek naftalin- ateş arasında herhangi bir çalışma da bulunulmamıştır. Daha sonra anlaşılmıştır ki eczacı naftalin yerine asetanilid vermiştir. Köpek ve tavşanda test edilmiş akabinde 24 hasta üzerinde

çalışmışlardır. Antipiretik etkisi doğrudur ancak cilt renginde mavileşme gibi enteresan bir yan etki gözlemlenmiştir ancak pek ciddiye alınmamıştır. Sayının gittikçe artması sonucu genişletilen araştırma sonucunda bunun nedeninin methemoglobinden kaynaklandığı anlaşılmıştır (Brune, Renner, ve Tiegs 2015).

2.1. Parasetamol Yapısı ve Metabolizması

Parasetamol; molekül ağırlığı 151,17, erime noktası 169°C ve yoğunluğu 1.263 g/cm³, çözünürlüğü 1.4 g/100Ml'dir (Korkmaz ve Mülazımoğlu 2024). Parasetamol bir anjin türevidir. Çocuklarda sık kullanılır. İlk defa 1966'da asetaminofen zehirlenmesi sonucu sarılık ve karaciğer nekrozu gözlenmiştir. Pek çok gribal ve analjezik ilaçlarda yer alır ve aspirine nazaran daha nadir toksisiteye sahiptir. Ancak doz aşımı karaciğer ve böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Acımsı bir tadı vardır, kokusuzdur, beyaz kristal toz yapıdadır (Dökmeci 2001).

Parasetamol (asetaminofen), ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliklere sahip, yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Ağrı tedavisinde tek başına veya opioidlerle kombine olarak, ateş düşürücü olarak da tek başına kullanılır. Kimyasal olarak N-asetil-para-aminofenol olarak adlandırılır. Parasetamol, fenasetin ve asetanilidin ana metabolitidir. İlaç formülasyonlarında sıklıkla tek başına veya diğer aktif bileşenlerle birlikte bulunur.

Parasetamol, beyne giden ağrı sinyallerinin şiddetini azaltarak ve vücut ısını düzenleyerek analjezik ve antipiretik etkilerini gösterir. Sindirim sisteminden hızla emilir ve oral uygulamadan 0,5-2 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Tüm dokulara hızla ve eşit olarak dağılır. Düşük dozlarda güvenli olsa da, yüksek dozlarda hepatotoksisiteye neden olabilir ve karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistemden emilimi hızlıdır ve genellikle 1/2 ile 2 saat içinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Yeni nesil analjeziklere kıyasla analjezik etkisi daha hafif olsa da, gastrointestinal sistemde yan etkisinin az olması, güvenilirliği ve gebelerde kullanılabilmesi, parasetamolün yaygın olarak tercih edilmesini sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ağrı durumlarında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Pınarcık 2022).

2.2. Parasetamol Analjezi Mekanizması

Parasetamolün etki mekanizması, güncel araştırmalara rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ateş düşürücü etkisinin, prostaglandin üretiminin inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAID'ler) farklı olarak, belirgin bir anti-

inflatuar etkisi bulunmamaktadır. Bu durum, parasetamolün periferik dokularda değil, daha ziyade merkezi sinir sisteminde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Parasetamolün analjezik etkileri, inen serotoninergik ağrı yollarının aktivasyonu yoluyla gerçekleşebilir. Bu nedenle, bu analjezik etkiler serotonin antagonistleri tarafından inhibe edilebilir. Parasetamol, genellikle birinci basamak analjezik olarak kabul edilir ve bazı hasta gruplarında NSAID'lere tercih edilir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme, parasetamolün sadece 44 ağrılı durumun 4'ünde kullanılması için yeterli kanıt bulunduğunu ve bazı yaygın endikasyonlar için etkili olmadığına dair kanıtlar bulunduğunu ortaya koymuştur.

Terapötik kullanımda, parasetamol hızla emilir ve 30 dakika sonra terapötik seviyelere ulaşır. En yüksek plazma konsantrasyonlarına ise 2 saat içinde ulaşır. Terapötik konsantrasyonları korumak için, hemen salınan parasetamol her 4-6 saatte bir, modifiye/uzatılmış salınan (MR/ER) formları ise her 8 saatte bir alınabilir. Parasetamolün büyük bir kısmı glukuronidasyon ve sülfatlama yoluyla metabolize edilir ve bu metabolitler böbrekler yoluyla atılır. Kalan küçük miktarlar ise toksik bir metabolit olan N-asetil-p-benzokinonimin'e (NAPQI) dönüştürülür veya idrarla değişmeden atılır (Chidiac vd. 2023).

2.3. Parasetamol Toksisitesi ve Tedavisi

Parasetamol toksisitesi tedavisinde uygulanan birkaç yöntem vardır; nazogastrik sonda takmak ve mideyi yıkamak, oral yolla aktif kömür uygulamak ve kusturmak, gastrointestinal dekontaminasyondur (Kanter 2006). NAC (N asetil sistein) de bir yoldur. NAC; parasetamolün toksisitesine karşı hepatotoksitede koruyucu etki yapan bir ön ilaçtır. Esasen yoğurt, süt gibi yiyeceklerde de bulunan ve klinik tedavide de sık kullanılan glutatyon öncülü olan bir ajandır. Parasetamolün yüksek dozda kullanılmasına bağlı olarak meydana gelen toksik durumlarında antidot olarak NAC kullanılır ve daha önce yapılan çalışmalar ile de koruyuculuğu kanıtlanmıştır. İntravenöz yahut oral yol ile alınarak GSH oluşumu sağlanmaya çalışılır. NAC, 1960'lı yıllardan beri yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Antiinflatuar, antioksidan ve mukolitik etkinliği vardır. Doğal bir aminoasit olan L-sisteinin türevidir. Parasetamole bağlı hepatik hasar gelişen ya da gelişme riski taşıyan hastalarda NAC tedavisinin fayda sağladığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. 1970'li yıllardan beri de parasetamol zehirlenmesinde kullanılmaktadır. (Thanacoody 2023).

Terneus ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, parasetamol kaynaklı hepatik toksisite modeli oluşturularak S-Adenozil-L-metiyonin (SAM) ve N-

asetilsistein'in (NAC) koruyucu etkileri incelenmiştir. Parasetamol uygulanan gruptan elde edilen karaciğer dokularının histopatolojik incelemesi sonucunda, sentrilobüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda anlamlı bir artış saptanmıştır. Buna karşılık, artan dozlarda uygulanan NAC tedavisinin hepatik hasarı azaltıcı yönde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, parasetamolün karaciğerde neden olduğu hasarın mekanizmalarına dair önemli bilgiler sunmakta ve NAC'ın bu hasara karşı potansiyel koruyucu rolünü desteklemektedir (Terneus vd. 2008).

3. Parasetamol ve Karaciğer Toksisitesi

Parasetamol; oral alınır ise mideye ardından ince bağırsağa geçer ve hızla emilir. Karaciğerde de metabolize olur. Pediatrik dozu 10-15 mg/kg iken yetişkin dozu 325-1000 mg'dır ve 4-6 saatte birdir. Maksimum dozlarına bakıldığında ise pediatri de bu oran 250 mg/kg ve üzeri oral-tek doz iken; yetişkinde 24 saatten fazla 12 gr alımdır ve bu maksimum doz uygulandığında toksisite gelişme ihtimali hayli yüksektir (Solmaz 2024). Parasetamol tedavi dozlarında bir kısmı sitokrom P450 etkisiyle, bir kısmı karaciğerde sülfat ve glukuronid kojugatları şeklinde inaktive olur. Yaklaşık %8 oranında yüksek toksisitesi olan ara metabolitler de oluşur. Bunlar glutatyonla redüksiyona uğrar, idrardan markaptirik asit ve sistein şeklinde yok olur. Doz aşımı parasetamol bu metabolitlerin oluşumunu artırır ve karaciğerde sınırlı glutatyon depolarının hızla eksilmesine neden olur. NAPQI hepatoksitlerde nekroz oluşturan büyük moleküllerle geri dönüşü olmaksızın bağlanır ve karaciğer hasarına yol açar. Kronik alkoliklerde karaciğerde glutatyon depoları azalmış olduğundan parasetamolün toksik riski artar. Klinik ve deneysel çalışmalarda karaciğer mikrozomal enzimlerini etkileyen ilaçlar, toksik metabolit olan N-asetyl-p-benzoquinone-imine gelişimini hızlandırır ve parasetamol toksisitesine duyarlılığı artırır (Dökmeci 2001). Akut zehirlenmeden 12 saat sonra ALT, AST aktivitesi 1000 IU/lit üzeri tanımlanır. Oral alımdan 1.5-2 saat sonra ise tavan yapar (Solmaz 2024).

Parasetamol toksikasyonu sonucu karaciğer hasarının indüklendiği bir çalışmada, katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri incelenmiştir. Toksisite oluşturulan grupta, kontrol grubuna kıyasla SOD düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu durum, parasetamol toksikasyonunun serbest radikal üretimini artırmasıyla ilişkilendirilmiş ve buna bağlı olarak antioksidan savunma sisteminin bir parçası olan SOD enzim düzeyinin yükseldiği şeklinde yorumlanmıştır. Bu bulgu, oksidatif stresin parasetamol toksisitesindeki rolünü desteklemekte ve antioksidan mekanizmaların bu toksisiteye karşı vücudun tepkisini göstermektedir (Parmar, Vashrambhai, ve Kalia 2010).

3.1. Parasetamole Bağlı Karaciğer Hasarı Evreleri

Dört durumda oluşabilir; aşırı parasetamol alımı, aşırı sitokrom P450 aktivasyonu, karaciğer sülfatlama ve glukuronidasyon kapasitesi azalımı ve glutatyon depolarının tükenmesidir.

Evre 1: 30dk-24 saat: bulantı- kusma, solukluk, terleme, yorgunluk.

Evre 2: 24-72 saat: iyileşmiş gibi gözükür, rahattır ancak karaciğer aminotransferaz enzimleri artmaya başlar. Hepatomegali görülür, total bilirubin artar, idrar miktarı azalır, böbrek fonksiyonları bozulur.

Evre 3: 72-96 saat: evre 1'e ek olarak sarılık, nöbet, nöropsikiyatrik semptomlar, amonyakta artış, AST, ALT aşırı artma görülür. 4-5 gün sonunda koma, bilinç kaybı, hipoglisemi, hiperventilasyon, kanamaya yatkınlık , karaciğer yetmezliği meydana gelir (Bosch vd. 2006).

SONUÇ

Parasetamol toksisitesi, karaciğer hasarının önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarda karaciğer üzerinde ciddi toksik etkilere yol açabilir. Bu durum, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, sarılık, karaciğer yetmezliği ve hatta ölümcül sonuçlara kadar varabilen ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Parasetamolün güvenli dozlarda kullanılması ve alkol ile birlikte tüketilmemesi karaciğer sağlığı açısından büyük önem taşır.

KAYNAKÇA

- Bosch, M. Espinosa, AJ Ruiz Sánchez, F. Sánchez Rojas, ve C. Bosch Ojeda. 2006. "Determination of paracetamol: Historical evolution". *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 42(3):291-321.
- Brune, K., B. Renner, ve G. Tiegs. 2015. "Acetaminophen/Paracetamol: A History of Errors, Failures and False Decisions". *European Journal of Pain* 19(7):953-65. doi: 10.1002/ejp.621.
- Chidiac, Annabelle S., Nicholas A. Buckley, Firouzeh Noghrehchi, ve Rose Cairns. 2023. "Paracetamol (Acetaminophen) Overdose and Hepatotoxicity: Mechanism, Treatment, Prevention Measures, and Estimates of Burden of Disease". *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 19(5):297-317. doi: 10.1080/17425255.2023.2223959.
- Dökmeci, İsmet. 2001. *Toksikoloji: zehirlenmelerde tanı ve tedavi*. Nobel Tıp Kitabevi.
- Fatma Özlem Kargın Solmaz. 2024. *Sağlık ve Bilim2024: Güncel Tıp-II*. Efe Akademi Yayınları.
- Hall, J. E. 2017. "Guyton and Hall Tıbbi Fizyoloji". *Karbonhidrat metabolizması ve adenozin trifosfat oluşumu.(SA Vardar) içinde Ankara* 857-59.
- Hall, John E., ve Michael E. Hall. 2020. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Kanter, Michele Zell. 2006. "Comparison of oral and iv acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning". *American Journal of Health-System Pharmacy* 63(19):1821-27.
- Karanfil, Ahu. 2020. "Parasetamol ile Oluşturulmuş Deneysel Karaciğer Toksisitesi Modelinde Dekspantenol ve Tokoferol'un Olası Koruyucu Etkisi". Master's Thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Korkmaz, Şeyma, İbrahim Ender Mülazımoğlu, ve Ayşen Demir Mülazımoğlu. 2024. "Histamin Modifiye Çok Duvarlı Karbon Nanotüp/Katran/Kalem Grafit Elektrot ile Parasetamol Tayini". *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 6(3):557-65. doi: 10.47112/neufmbd.2024.65.
- Parmar, Simon Rama, Patel Hitesh Vashrambhai, ve Kiran Kalia. 2010. "Hepatoprotective activity of some plants extract against paracetamol induced hepatotoxicity in rats". *J Herbal Med Toxicol* 4(2):101-6.
- Pınarcık, Nermin. 2022. "Tabletlerde Parasetamol ve Tramadol Hidrokloridin ana Bileşen Regresyonu ve Kısmi en Küçük Kare Yöntemleriyle Eş Zamanlı Spektrofotometrik Tayini". M.S.

- Samancı, Tuğba Çelik. 2015. “Kateşin ve gallik asitin sıçan karaciğer yağlanmasına etkisi”. Master’s Thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Terneus, Marcus V., J. Michael Brown, A. Betts Carpenter, ve Monica A. Valentovic. 2008. “Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose”. *Toxicology* 244(1):25-34.
- Thanacoody, H. K. Ruben. 2023. “Large Paracetamol Overdose – Higher Dose NAC Is NOT Required”. *British Journal of Clinical Pharmacology* 89(1):39-42. doi: 10.1111/bcp.15199.
- Thompson, Wendy L., ve Takanori Takebe. 2021. “Human liver model systems in a dish”. *Development, growth & differentiation* 63(1):47-58. doi: 10.1111/dgd.12708.
- Yılmaz, Osman Fatih. 2021. “Oksidatif Stres ve Karaciğer Hastalıkları”. *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1(1):8-15.

BÖLÜM 5

Magnezyumun İnsan Fizyolojisindeki Rolü ve Hastalık-Tedavi İlişkisindeki Önemi

Osman Alçay¹

¹ Dr., Özel Klinik, Konya-TÜRKİYE, ORCID-ID: 0000-0003-3980-3604

Giriş

Beslenme; büyüme- gelişme-çoğalma yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasıdır. Günümüzde, milyonlarca insan açlık ve yetersiz beslenmenin sebep olduğu ölüm ve hastalıklarla uğraşırken, diğer bir bölümü gereksiz fazla ve dengesiz beslenmenin yol açtığı mortalite ve morbidite yüzünden erken yaşlarda hayatlarını kaybetmekte. Mineraller de dışarıdan temin edilmesi gereken besin maddelerindendir. İnsan sağlığı için önemli minerallerden biri de magnezyumdur. Fazlası da yetersizliği de klinik sonuçlar doğurabilir (Baysal, 2004).

Avrupa ve USA'daki insanların diyet sorgulamaları, magnezyum alımının hala beklenen miktarlardan az olduğunu ortaya koymaktadır (Moshfegh, Goldman, Ahuja, Rhodes, &LaComb, 2009) (Shah et al., 2014). Buralarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, batı tipi beslenen insanların magnezyum alımının düşük olduğunu, yani magnezyum için diyet referans alımlarını (RDA)'nın yarısından az olduğunu göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan anketlerde diyetle alınan magnezyum miktarının son asırda günde yaklaşık 500 mg'dan 175-225 mg'a düştüğü tespit edilmiştir. Bunun sebebi büyük olasılıkla, işlenmiş gıda tüketilmesinin ve üretimde gübre kullanımının artışı olabilir (Song et al., 2005 ; R. Rude ; Ross, Caballero, Cousins, &Tucker, 2020 ; Shah et al., 2014 ; Ma et al., 1995 ; Altura, 1994 ; Marx &Neutra, 1997).

Beslenme, gıda bilimleri, biyokimya, tıp, halk sağlığı, epidemiyoloji, gıda toksikolojisi ve gıda güvenliği konusunda uzmanlığa sahip çok disiplinli bir bilim insanları grubu olan Tıp Enstitüsü'nün Gıda ve Beslenme Kurulu (FNB), RDAmagnezyum için, 1-3 yaş arası çocuklarda günde 80 mg ve 4-8 yaş arası çocuklar için günde 130 mg olarak önermiştir. Daha büyük (9-13 yaş) erkekler için magnezyum RDA, günde 240 mg ve 31-70 yaş ve üzeri erkekler için günde 420 mg'a kadar çıkmaktadır. Kadınlar için magnezyum için RDA, 240 mg (9-13 yaş) ile genç kadınlar için günde 360 mg arasında değişmektedir. 31-70 yaş ve üzeri kadınlar için RDA, 320 mg dır.

Günlük magnezyum alımında normal içme suyunun payı yaklaşık %10 dur (Marx &Neutra, 1997). Magznezyum kaynaklarında biri de ıspanak gibi koyu yeşil yapraklı sebzelerdir. Magnezyum açısından zengin başka besin maddeleri ise kuruyemişler ve işlenmemiş tahıllardır. Balık, et, baklagiller ve meyvelerde de magnezyum orta düzeydedir. Besin açısından zengin olan tohumun özü ve kepeği rafine edilerek gideren tahılların magnezyum içeriği önemli ölçüde düşer. Sütün kendisi hariç süt mamüllerinde magnezyum konsantrasyonları düşük bulunur

(Altura, 1994). Kahve, kakao ve çay ise magnezyum açısından zengin içeceklerdir (Gropper& Smith, 2013) (Baysal, 2004).

Magnezyum

Tarihçe

Magnezyum ismini, Yunanistan'ın on bölgesinden biri olan Teselya'nın alt yönetim bölgesi "Magnezya"dan almıştır. Başka bir bilgiye göre adını Manisa yakınlarındaki Magnesia antik şehrinden almaktadır (Zittermann, 2013). Toprakta değişik bileşikler halinde bulunur. Magnezyum çok hafif, havada parlak bir ışık ile yanabilen, beyaz bir elementtir. Atom ağırlığı 24,32, atom sayısı 12, yoğunluğu $1,74 \text{ g.cm}^{-3}$ dir. 650°C 'de eriyen ve 1200°C 'de kaynayan, gümüş beyazlığında katı maddedir. Kolayca dvlebilmesine rağmen, çok dayanıklı olmadığı için tel şekline getirmek güçtür. Kuru havadan etkilenmez ancak nemli havada oksitlenerek bozulur (Boğa, 2007).

Keşfi ilginç olaylar ve tesadüflerle olmuştur. İngiltere Epsom'da bir besici, bölgesindeki kuyudan hayvanlarına su vermek istediğinde hayvanlarının suyu imediklerini farkettiler. Suyun tadı acıydı ancak bu su ile hayvanların temas eden bölgelerindeki tahrişlerin iyileştiğini gözlemledi. Su içindeki acı tadı veren madde Epsom tuzları olarak adlandırıldı (Ainsworth, 2013). Bu olaydan yaklaşık bir asır sonra İngiliz Joseph Black maddeyi bir element olarak tanımladı. Sir Humphrey Davy, İngiltere'de 19. Yüzyılın başlarında hidroliz yöntemini kullanarak bu metal elementi izole edebildi. Epsom tuzlarının magnezyum sülfat (MgSO_4) olduğu anlaşıldı. Sir Humphrey Davy Magnezyumu, magnezyum oksit (MgO) ve cıva oksit (HgO) karışımını 1808'de elektroliz yöntemi ile izole etmeyi başardı (Davy, 1800, 1808).

Tanım

Magnezyum (Mg), renk olarak gümüşe benzeyen beyazlıkta bir metaldir. Çoğunlukla başka metallerle karıştırılarak alaşım maddesi olarak kullanılır. Kimyasal simgesi Mg'dir. Ek olarak en hafif metallerdendir ve bu özelliği sayesinde önem kazanmıştır (Sevim, 2018).

Toz haldeki magnezyum kolay tutuşur ve alevi parlaktır. Bu özelliği, elektrikli fotoğraf makinesi flaşları kullanımından önce, magnezyum yakılarak flaşlı fotoğraflar çekilmesine imkan sağlamıştır (Dindar, 2022). Fotoğraf makinelerinde gövde ve flaş kaplamasında, işaret fişeklerinde ve yangın bombaları başta olmak üzere pirotekni alanında kullanımı oldukça yaygındır. Hafif yapısı (Alüminyumdan üçte bir oranında) nedeniyle, alaşımları uçak ve füze yapımında

kullanılır (Erçayhan, 2010). Şömine tuğlaları, aydınlatma ampulleri, renk maddeleri ve filtre imalatında da yeri vardır. Ayrıca havai fişeklerin patlarken ortaya çıkardıkları renkleri vermek için de çeşitli bileşiklerle kullanılır. (Aytaş, 2017).

Magnezyum alaşımlarının havacılık, uzay ve otomotiv endüstrisinde yapısal malzeme olarak kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (Öztürk & Kaçar, 2012). Bununla birlikte, biyolojik olarak, mevcut magnezyumun en çok bulunduğu katman hidrosferdir (okyanuslar ve nehirler). Denizde, magnezyum yoğunluğu yaklaşık 55 mmolL^{-1} 'dir. Uç bir örnek olarak zamanla istikrarlı bir şekilde arttığı Ölü Deniz'de konsantrasyonun 198 mmolL^{-1} magnezyum olduğu bildirilmiştir (Bodaker et al., 2010).

Biyolojide Mg

Magnezyum, Dünya kabuğundaki en yaygın sekizinci elementtir ve esas olarak magnezit (magnezyum karbonat) ve dolomit gibi mineral yataklarına bağlıdır. Dolomit $\text{CaMg}(\text{SO}_3)_2$ adından da anlaşılacağı gibi Alpler'in Dolomit sıradağlarında bol miktarda bulunur (Wiberg, 2019).

Eczacılık alanında da önemli bir yeri vardır özellikle bileşikler halinde kullanılır. Döküm demir imalatında ve en başta uranyum olmak üzere çeşitli metallerin saflaştırılma işleminde kullanılır. Yeşil bitkilerde bulunan klorofil yapısında da yer alır (Erkek, 2024).

Magnezyum, canlı organizmalar için dışarıdan alınması gereken, temel fonksiyonlar için çok gerekli bir elektrolittir ve insan vücudunda en bol bulunma sıralamasında dördüncü mineraldir. İnsanların düzenli bir şekilde magnezyum içeren gıdalar tüketmeleri, magnezyum eksikliği yaşamamaları için gerekir. Ancak magnezyum için önerilen günlük alım miktarı yaşa ve fizyolojik duruma göre (ör:hamilelik) değiştiğinden, tam olarak yeterli alımın ne olması gerektiğini doğru bir şekilde tanımlamak mümkün değildir. Magnezyumun insan vücudundaki işlevlerine bakarak, birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılabilir. Düşük magnezyum seviyeleri (hipomagnezemi); alzheimer, migren baş ağrıları dikkat eksikliği,astım, hiperaktivite bozukluğu (DEHB),hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci, tip-2 diabetes mellitus, ve osteoporoz gibi bir dizi kronik ve inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Song et al., 2005 ; U. Gröber, J. Schmidt, & K. Kisters, 2015).

Magnezyumun çok sayıda diyet takviyesi ve ilaçları mevcuttur. İnsan üzerinde yapılan farklı çalışmalarda Mg bileşikleri arasında kıyaslama da

yapılabilmektedir. magnezyum içeriği nedeniyle magnezyum diyet takviyelerinde en yaygın biçimlerine magnezyum oksit, magnezyum sitrat, klorür, laktat ve aspartat bileşiklerioörnek olarakverilebilir. Biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır (Firoz&Graber, 2001; Lindberg, Zobitz, Poindexter, & Pak, 1990).

Etkileri

Magnezyum, vücuttaki 300'den fazla biyokimyasal reaksiyonda önemli rol oynar. Düz kas kasılmasında çok önemli olmasının yanı sıra kas ve sinir fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur, kalp ritminin stabil kalmasına yardımcı olur, aktif bağışıklık sistemini destekler ve kemikleri güçlü olmasına etki eder. Magnezyum ayrıca kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olduğu, normal kan basıncını desteklediği ve enerji metabolizmasında ve protein sentezinde rol oynadığı bilinmektedir (Saris, Mervaala, Karppanen, Khawaja, &Lewenstam, 2000 ;Saris et al., 2000 ; U. Gröber et al., 2015)

Hipertansiyon vb kardiyovasküler hastalık ve diyabet tip2 gibi sorunların önlenmesinde ve yönetilmesinde magnezyumun rolü gün geçtikçe ilgi odağı olmaktadır. Besinlerle alınan magnezyum çoğunlukla ince bağırsaklarda az bir kısmı da kalın bağırsaktan emilir. Magnezyumun emilen kısmı böbrekler yoluyla emilemeyen kısmı feçesle atılır (R. K. Rude, 1998 ;Saris et al., 2000 ; Wester, 1987).

Fosfat ve magnezyum iyonları arasındaki önemli etkileşim, magnezyumu bilinen tüm canlı organizmaların hücrelerinin nükleik asit kimyası için gerekli kılar. ATP kullanan veya sentezleyen enzimler yanı sıra DNA ve RNA sentezlemek kullananlar dahil yüzlerce enzim, katalitik etkileri için magnezyum iyonları gerektirir. ATP molekülü normalde magnezyum iyonlu bir şelat içinde bulunur (Romani, 2013).

İnsan Fizyolojisinde Mg Yeri

Vücutta bulunan magnezyumun yarıdan fazlası kemik ve dişlerin yapısında yer alır. Diğer minerallerle birlikte sinir uyarımını ve kas kasılmalarını düzenler. Ayrıca enerji metabolizmasında rol alan pek çok enzimi etkin biçime dönüştürür. Kalsiyum gibi magnezyum tuzları da suda çözünmez ve besinlerdeki magnezyumun çoğu emilemez. Emilimin çoğu bağırsakların üst bölgesinde olur. Günlük gereksinim düzeyi 300–350 mg arasındadır. Bitki klorofilinin bir yapı taşı olduğundan başlıca kaynak yeşil yapraklı bitkilerdir. Fındık, tahıl ve deniz ürünleri de magnezyumdan zengin besinlerdir (SAĞLIK, 2024).

Magnezyum öncelikle hücre içinde en yaygın ikinci katyon olarak bulunur ve burada enerji açısından zengin ATP ve nükleer asitler için iyon görevi görür (Yewdall et al., 2022). Magnezyum; protein sentezi, nöromusküler sinyal iletimi, kan şekeri regülasyonu ve kan basıncı düzenlemesi dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli reaksiyonlarda rol alan 300'den fazla enzim sisteminde bir kofaktördür. Magnezyumun etkin olduğu bazı enzimler $\text{Na} + \text{K} + \text{ATPaz}$ yanı sıra heksokinaz, kreatin kinaz, protein kinaz ve siklazlar örnek olarak verilebilir. Magnezyum ayrıca proteinlerin, nükleik asitlerin veya mitokondrilerin yapısal işlevi için de gereklidir. Hem DNA ve RNA sentezi ve hem de aerobik-anaerobik enerji üretimi için (oksidatif fosforilasyon ve glikoliz) doğrudan bir enzim aktivatörü ya da dolaylı magnezyum-ATP kompleksinin bir parçası olarak gereklidir (Yewdall et al., 2022 ; U. Gröber et al., 2015).

Magnezyumun, hücre zarlarında kalsiyum ve potasyum iyonlarının aktif taşınmasında da rolü büyüktür. Sinir uyarısı iletimi, kas kasılması yanında vazomotor tonus ve normal kalp ritmi için önemlidir. N -metil- d -aspartat (NMDA) reseptör kanallarının harici magnezyum tarafından bloke edilmesi, doğal kalsiyum antagonisti gibi davranır bu da önemli bir fizyolojik olaydır. Ek olarak, kemiğin yapısal gelişimine katkıda bulunur. Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun, adenosin trifosfata ihtiyaç duyduğu sentezi için gereklidir (Intakes, 1999 ; Gröber, 2009 ; R. Rude ; Ross et al., 2020 ; Swaminathan, 2003 ; Castiglioni, Cazzaniga, Albisetti, & Maier, 2013).

Magnezyum için vücuttaki en önemli depo yeri kemiktir. Kemikte toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %60'ı bulunur. Diğer %40 intrasellüler ve hücre dışı olarak bulunur. Magnezyum atılımı temelde böbrekler tarafından sağlanır. Günlük yaklaşık 100 mmolL^{-1} magnezyum filtrelenir (Classen & Nowitzki, 1990 ; Kisters, 1998 ; Seelig, 1982 ; Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012). Toplam magnezyumun kiloya göre hesaplandığında $\sim 20 \text{ mmolkg}^{-1}$ yağsız doku olduğu bildirilmiştir. Yani, %20 yağ dokusu bulunan 70 kg yetişkinde toplam magnezyum ~ 1000 ila 1120 mmol veya $\sim 24 \text{ g}$ 'dır (Swaminathan, 2003 ; Kisters, 1998 ; Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012).

Magnezyum, sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi insan vücudu için önemli bir elektrolittir. Genelleyecek olursak; vücutta bulunan magnezyumun yaklaşık %1'i hariç tamamı kemik, kas ve kas dışı yumuşak dokuda bulunur (Classen & Nowitzki, 1990 ; Kisters, 1998). Magnezyumun yaklaşık yarısı kemiğin hidroksiapatit mineral bileşeninin yapısında bulunur.. Yaşla birlikte kemiğin magnezyum içeriği azalır. Bu yüzden, kemikte depolanan magnezyum, magnezyum eksikliği kliniğinde çokta yardımcı olamaz.

Hücre içi magnezyum, adenosin trifosfata (ATP) ve negatif yüklü moleküllere bağlı olanlar dışında iyonize bir haldedir miktarı ise 5-20 mmolL⁻¹ arasındadır (Seelig, 1982 ;Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012). Extrasellüler matrikste bulunan magnezyum, toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %1-3'ünü oluşturur (Kisters, 1998 ;Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012). Normal serum magnezyum konsantrasyonu yaklaşık 0,76-1,15 mmolL⁻¹'dir (Gröber, 2009 ;Ismail, Ismail, &Ismail, 2010 ; VonEhrlich et al., 2014 ; Vormann, 2014 ; Švagždienė, Širvinskis, Baranauskienė, &Adukauskienė, 2015). İyonize (%55-70), proteine bağlı (%20-30) veya fosfat, bikarbonat ve sitrat veya sülfat gibi anyonlarla kompleks oluşturma (%5-15) şeklinde üç fraksiyondadır. Kırmızı kan hücreleri ile serum magnezyum arasındaki oranı yaklaşık 2,8'dir (Seelig, 1982 ;Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012).

Magnezyum homeostazı bağırsak, kemik ve böbrekler tarafından korunur. Magnezyum ²⁸Mg izotop ölçümleri yoluyla esas olarak ince bağırsaktan emildiği gösterilmiştir. ancak bazıları kalın bağırsak yoluyla da alınır (Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012). Tüketilen gıdalardaki magnezyumun yaklaşık %24-76'sı bağırsakta emilir, geri kalanı dışkı ile elimine edilir (Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012 ;Saris et al., 2000). Magnezyumun çoğunluğu ince bağırsakta, pasif bir parasetül mekanizma tarafından emilir. Bu ise elektrokimyasal bir gradyan sayesinde ve çözücü sürüklenmesi etkisi ile yönlendirilir. Parasetül mekanizma bağırsaktan magnezyum emiliminin %80-90'ından sorumludur. Bu pasif magnezyum taşınmasının arkasındaki itici güç, ~ 15 mV'luk lümen pozitif transepitelyal voltaj ve 1.0 ile 5.0 mmolL⁻¹ arasında değişen yüksek luminal magnezyum konsantrasyonu tarafından sağlanır (De Baaij, Hoenderop, &Bindels, 2012). Sıkı bağlantı geçirgenliğine dayanan Parasetül sistem, magnezyum emilimini sağlar ancak hala tam olarak anlaşılamayan bir mekanizmadır. İnce bağırsakta en geçirgen olduğu bilinen Jejunum ileum ve distal kısımlarının, 1, 3, 4, 5 ve 8 numaralı "sıkılaştırıcı" ("tightening" claudins) claudinlerin nispeten düşük ekspresyonu nedeniyle iyonlar için daha geçirgen bir bölge olduğu tahmin edilmektedir (De Baaij et al., 2012 ; Quamme, 2008) (Amasheh, Fromm, &Günzel, 2011). Bu nedenle, parasetül magnezyum taşınması esas olarak "sıkılaştırıcı" claudinlerden yoksun olan bu alanlarla sınırlı görünmektedir. Ama Parasetül sistemin magnezyum emilimini kolaylaştıran gerçek mekanizması hala bilinmemektedir. Magnezyumun fraksiyonlarından ufak ancak etkili bir düzenleyici bölümü, transselüler sistemle taşınır. Bu sistem, taşıyıcı geçici reseptör potansiyel kanalı melastatin üyesi TRPM 6 ve TRPM 7 yoluyla taşınır. Bunlar aynı zamanda bağırsak kalsiyum emiliminde de önemli rol oynarlar (Touyz, 2004 ;van der Wijst, Bindels, &Hoenderop, 2014).

Bağırsak emiliminin esas olarak magnezyum durumuna bağlı olduğunu, magnezyum alımıyla doğrudan orantılı olmadığını belirtmekte fayda vardır. hipomagnezemi ne kadar derinse, bağırsakta o kadar fazla mineral absorblanır. Benzer bir durumda alınan miktarla ilgilidir, alım düşük olduğunda göreceli magnezyum emilimi yüksektir ve bunun tersi de geçerlidir (UweGröber, Joachim Schmidt, & Klaus Kisters, 2015).

Magnezyum homeostazında böbrekler çok önemli bir yer tutar. Serum magnezyum dengesi, esas olarak idrarda atılmasıyla kontrol edilir. Fizyolojik olarak, plazmadaki ~2400 mg magnezyum ilk planda glomerul tarafından filtrelendir. Filtrelenen miktarın ~2300 mg'ı geri emilir ve sadece ~100 mg idrarla atılır (De Baaij et al., 2012 ;Saris et al., 2000). Henle kulpunun kalın çıkan kolun kalın kısmında magnezyum %70'in yeniden emiliminin sağlandığı ve diğer moleküllerin aksine Proksimal tübülde az miktarda magnezyumun geri emilebildiği düşünülmektedir. Magnezyumun geri emilimi ve atılımı henüz sınıflandırılmamış birkaç mekanizmadan etkilenir. Bu bağlamda, böbrek yetmezliğinde magnezyum için özel bir hücre zarı tamponlama sistemiyle, kan hücrelerinin magnezyumla aşırı yüklenmesinin önlenilebileceğini yapılan çalışmalar göstermiştir. Böbrek yetmezliğinin şiddetli formlarında, magnezyum için bu tamponlama sistemi tahrip olur ve insan hücrelerinde magnezyumla aşırı yüklenme gözlenir (Tokmak, Kisters, Hausberg, & Rump, 2008). Dahası, hücre içi ve hücre dışı havuzlar arasındaki magnezyum değişim süresi nispeten uzundur. Hipomagnezemi, böbrek toplayıcı kanaldaki potasyumun salgılanmasındaki bozukluklar yüzünden hipokalemi ile bağlantılıdır (Classen&Nowitzki, 1990 ; De Baaij et al., 2012).

Magnezyum emilimi ve atılımı farklı hormonlardan etkilenir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) bağırsak magnezyum emilimini indükleyebileceği gösterilmiştir . Öte yandan magnezyum, D vitamininin taşıyıcı proteini olan D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanması için gerekli bir yardımcı faktördür. Dahası, D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyon ve renal 1α -hidroksilasyon ile aktif hormonal form olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşümü magnezyuma bağlıdır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin azalmasına yol açan magnezyum eksikliği, paratiroid hormon yanıtının bozulmasına da yol açarak "magnezyum bağımlı D vitamini dirençli raşitizm" ile hipomagnezemi ilişkilendirilmiştir. Magnezyum takviyesi, D vitamini tedavisine karşı direnci yeterince tersine çevirmiştir (Zittermann, 2013 ;Deng et al., 2013).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin yanı sıra östrojen veya paratiroid hormonu (PTH) gibi diğer birkaç faktör magnezyum atılımında da rol oynar. Östrojenin TRPM6

ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir (Groenesteghe, Hoenderop, van den Heuvel, & Knoers, 2006). Bu nedenle, östrojen replasman tedavisi, menopoz sonrası kadınlarda sıklıkla görülen hipermagnezürüyü normalleştirebilir. İlginç bir şekilde, TRPM6 ekspresyonunun serum magnezyum seviyeleri ve östrojenler tarafından düzenlendiği, ancak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve PTH'un TRPM6 ekspresyonuna katkısı olmadığı gözlenmektedir. (De Baaij et al., 2012).

Hem magnezyumun hem de kalsiyumun eşzamanlı eksiklikleri iyi tanımlanmıştır. Emilimleri birbirleriyle ilişkili görünmektedir. Paratiroid hormon (PTH) önemli bir role sahiptir. Hipokalsemiye yanıt olarak PTH salgılanmasının uyarılması, serum kalsiyum konsantrasyonunu normale döndürmeye zorlar. Hipomagnezemi, magnezyum infüzyonundan birkaç dakika sonra düzeltilen hipokalsemik kaynaklı PTH salınımını etkiler. Magnezyum ayrıca hedef dokuların PTH'ye duyarlılığı için de gereklidir. PTH gibi kalsiyotrofik hormonların magnezyum homeostazı üzerinde derin etkileri vardır. PTH salınımı, magnezyum bağırsakta emilimini, böbrekten geri emilimini, ve kemikten salınımını artırır (De Baaij et al., 2012 ; ANAST, WINNACKER, FORTE, & BURNS, 1976 ; Zofkova&Kancheva, 1995). PTH magnezyum emilimini etkiler, ancak hiperkalsemi bu etkiyi antagonize eder. Bu bağlamda, birincil hiperparatiroidizmde genellikle farklı bulgular tanımlanmıştır. Ayrıca Addison hastalığında ve spironolaktonla tedavi edilen hastalarda magnezyum atılımı hafifçe azalır (Tibbetts&Aub, 1937 ; Gao, Peng, Adhikari, Lin, & Zuo, 2007).

Son yıllarda, hipomagnezemi olan ailelerde gen bağlantısı çalışmaları yapılmıştır. Bu hastalıklardan bazıları hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile birlikte görülen ailesel hipomagnezemi. Claudin-16 genindeki mutasyonların bu nadir kalıtsal bozukluktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bartter sendromu genellikle hafif hipomagnezemi ile bağlantılıdır. Kalın çıkan kolda emilimin azalması ile karakterize bir grup otozomal resesif bozukluğa aittir. TRPM6 genindeki mutasyonlar hipomagnezemi ve sekonder hipokalsemi ile ilişkilidir.

Diğer magnezyum genetik taşıma bozuklukları;

İzole otozomal resesif hipomagnezemi, otozomal dominant hipomagnezemi, Gitelman sendromu, izole dominant hipomagnezemi, gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet ve SeSAME sendromudur (De Baaij et al., 2012 ; Jahnhen-Dechent& Ketteler, 2012).

Özetle, magnezyumun etkileri şöyle sıralanabilir:

(Intakes, 1999 ; Gröber, 2009 ; R. K. Rude, 1998 ; Swaminathan, 2003) . .

Magnezyum, 300'den fazla enzim ile ilişkili olarak temel metabolik reaksiyonda yer alır

Enerji üretimi (ATP üretimi)

Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların parçalanması ve enerji için kullanımı (ör., glikoliz, solunum zinciri fosforilasyonu). ATP esas olarak magnezyum (MgATP) içeren bir kompleks olarak bulunur.

Enzim aktivasyonu

İnsülin reseptörünün Hekzokinaz, Kreatin kinaz, mitokondriyal ATP sentaz, Na⁺/K⁺-ATPaz, , Tirozin kinaz Adenilatsiklaz, Fosfofruktokinaz aktivitesi.

NMDA reseptör yolu ile Kalsiyum antagonisti

Kasılmaların seyri ve vasküler kas tonusunun düzenlenmesinde kalsiyum akışının hücre zarında kontrolü: kas kasılması/gevşemesi, nörotransmitter salınımı, nodal dokuda aksiyon potansiyeli iletimi, nöromüsküler impuls iletimi (motor uç plakada kalsiyuma bağlı asetilkolin salınımının inhibisyonu), zar fizyolojisinin korunması ve stabilizasyonu.

Kardiyovasküler sistem

Kardiyak pompa fonksiyonunda enerji tasarrufu, miyokard hücrelerinde potasyum hareketinin düzenlenmesi,trombosit agregasyonunun azaltılması, koroner arterlerin ve periferik arterlerin vazodilatasyonu.

Membran fonksiyonu

Transmembran elektrolit akışı, potasyum ve kalsiyumun hücre zarları boyunca aktif taşınması, hücre yapışmasının düzenlenmesi ve hücre göçü.

Yapısal roller

Mineralize kemik bileşeni, çoklu enzim kompleksleri, mitokondri, proteinler, poliribozomlar ve nükleik asitler.

Besin metabolizması

D vitamini, B vitaminleri (örneğin tiamin) ve glutatyonun metabolik aktivasyonu ve kullanımı.

Hastalıklar İle Magnezyum İlişkisi

Sağlıklı bireylerde, fizyolojik aralıkta tutulmaya çalışılan magnezyum serum konsantrasyonu bazı hastalıklarda kaymalar gösterebilir. Kan serumundaki magnezyum için referans aralığı $0,76-1,15 \text{ mmolL}^{-1}$ 'dir (Ismail et al., 2010 ; Švagždienė et al., 2015). Serum magnezyum konsantrasyonunun uygun alt referans sınırı özellikle diyabetli hastalar için $0,85 \text{ mmolL}^{-1}$ kabul eden bazı araştırmacılar da vardır (VonEhrlich et al., 2014 ; Vormann, 2014 ; Geiger&Wanner, 2012 ; Elin, 2010). Hücre içi magnezyum konsantrasyonları $5-20 \text{ mmolL}^{-1}$ arasındadır; %1-5'i iyonizedir, geri kalanı proteinlere, negatif yüklü moleküllere ve adenosin trifosfata (ATP) bağlıdır (Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012). Hücre dışı magnezyum, toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %1-3'ünü oluşturur (Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012 ; Kisters, 1998) Normal serum magnezyum konsantrasyonu yaklaşık $0,76-1,15 \text{ mmolL}^{-1}$ 'dir (Gröber, 2009 ; Švagždienė et al., 2015; VonEhrlich et al., 2014). Üç fraksiyona ayrılır. %55-70 iyonizedir, proteine bağlıdır (%20-30) ve %5-15'i fosfat, bikarbonat ve sitrat veya sülfat gibi anyonlarla kompleks oluşturur. Kırmızı kan hücreleri/serum magnezyum oranı yaklaşık 2,8'dir (Jahnen-Dechent& Ketteler, 2012)

Şiddetli hipermagnezemi veya magnezyum zehirlenmesi insan hastalıklarında çok nadir görülür. Bu tür durumlar yalnızca şiddetli böbrek yetmezliği veya iatrojende görülür (Kisters, 1998 ; Tokmak et al., 2008 ; Vierling, Liebscher, Micke, VonEhrlich, &Kisters, 2013). Ancak klinik semptomlar dahili tıpta magnezyum eksikliği ve yetersizliği olan hastalarda daha sık görülür.

Magnezyum eksikliği genel nüfus arasında nadir değildir: alımı özellikle Batı dünyasında yıllar içinde azalmıştır. Hipomagnezemi, serum magnezyum konsantrasyonunun $<0,75 \text{ mmolL}^{-1}$ olması olarak tanımlanır. Magnezyum eksikliğinin erken belirtileri spesifik değildir. İştahsızlık, mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, , yorgunluk ve güçsüzlük olabilir. Daha belirgin magnezyum eksikliği titreme, karpopedal spazm, kas krampları, tetani ve genel nöbetler gibi artan nöromusküler uyarılabilirlik semptomlarıyla ortaya çıkabilir. Ağır ipomagnezemi, atriyal ve ventriküler taşikardi, uzamış QT aralığı ve torsades de pointes dahil olmak üzere kardiyak aritmilere neden olabilir (VonEhrlich et al., 2014; Vormann, 2014; Saris et al., 2000; Vierling et al., 2013).

Magnezyum ve kardiyovasküler hastalık

Magnezyum; vasküler, metabolik ve elektriksel homeostazın korunmasında hayati bir rol oynar ve bu da onu kardiyovasküler sağlık için önemli bir faktör haline getirir. Magnezyum ayrıca oksidatif ve inflamatuvar yanıtlarda da rol oynar. Düşük magnezyum seviyeleri, aritmiler, koroner arter hastalığı, yüksek tansiyon ve anormal lipid seviyeleri dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler sorunlarla ilişkilidir.(Siddiqui et al., 2024)

Endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik de dahil olmak üzere vasküler fonksiyon değişiklikleri, kardiyovasküler hastalık (CVD) için önemli risk faktörleridir (Wilson, 2006). Mevcut öneriler, Akdeniz tarzı diyet ve hipertansiyon ve CVD'den kaçınmak için diyet yaklaşımlarını içeren sağlıklı bir beslenme rutinini tavsiye eder. Çünkü gıda seçimlerinin CVD riskinin önemli öncülleri olduğunu gösteren önemli araştırmalar vardır (Arnett et al., 2019). Magnezyum alımının kan damarı fonksiyonu üzerindeki etkileri, uygun bir diyetin CVD riski üzerindeki yararlı etkilerinden kısmen sorumlu olabilir (Song, Li, van Dam, Manson, & Hu, 2007).

Düşük magnezyum seviyeleri, yüksek kan şekeri seviyeleri, kronik inflamasyon, hipertansiyon, damarların anormal tonusu ve periferik dokulara dolaşım dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçler yoluyla CVD ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli ortamlarda, serumdaki toplam magnezyum, magnezyum seviyelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Birden fazla çalışmada, düşük magnezyum seviyeleri diyabet, hipertansiyon ve CVD gibi çeşitli sağlık sorunlarının daha yüksek riski ile ilişkilendirilmiştir (Costello et al., 2016; Del Gobbo et al., 2013; Qu et al., 2013; Jiang Wu, Xun, Tang, Cai, & He, 2017).

Magnezyum, membran iyon akış pompaları üzerinde etki ederek, endotel bağımlı kan damarı genişlemesini teşvik eder. Bu yolla kan basıncını düşürerek, iltihabı azaltarak ve glikoz yıkımını artırarak kardiyovasküler sistemin işlevini iyileştirir. Ayrıca magnezyum antiplatelet ve antikoagülan özelliklere sahiptir, ve hücrel oksidasyon reaksiyonlarında gerekli bir yardımcı faktördür (Shechter, 2010).

Magnezyum, gecikmiş doğrultucu potasyum kanalının hızlı giriş elemanını azaltarak kardiyak tepkiyi ve aksiyon potansiyellerinin uzunluğunu düzenler (Williams & Beatch, 1997). Magnezyum yeterli miktarı QRS ve PR süresinin uzamasını etkiler ve ayrıca atrioventriküler düğüm iletkenliğini yavaşlatır (Rasmussen& Thomsen, 1989).

Magnezyumun koroner damar spazmlarını engellyici etkisi olduğu gibi, vasküler kas tonusu ve dolayısıyla sistemik arteriyel kan basıncı düzenlemede de kritik bir işlev görür. Ayrıca kalsiyum, geçici tip (T tipi) ve uzun süreli tip (L tipi) olan iki kanalı üzerindeki antagonistik etkisi, uyarılmış aktiviteye karşı koruma sağlar (JY Wu&Lipsius, 1990). Magnezyum ayrıca potasyumun protonlarla değiştirilmesi ve potasyum kaybının önlenmesi için de gereklidir. Bu süreç, sitoplazmik sodyum ve kalsiyum seviyelerinin artmasını da teşvik eden hipomagnezemi tarafından bozulur (Sheehan&Seelig, 1984). Hücrelerin içindeki kalsiyum fazlalığı, kalp fonksiyonunu olumsuz etkileyen kardiyak iskemi ile bağlantılıdır (Leor&Kloner, 1995). Magnezyum, kalsiyumla aynı bağlanma bölgeleri için rekabet etmenin yanı sıra, koroner damar kasılmalarını en aza indirerek, miyokard enfarktüsünden sonra oksidasyondan kaynaklanan hasarı azaltır. Çok önemli bir nokta ise miyokard iskemisi sırasında nitroz oksit üretimi yoluyla endotel bağımlı damar genişlemesini artırarak enfarktüsün kapsamını sınırlayabilir (Leor&Kloner, 1995; Paravicini, Chubonov, &Gudermann, 2012).

Magnezyum taşıyıcıları, fizyolojik sinyallere yanıt olarak magnezyum iyonlarının hücrelere akışını düzenleyen ve hücresel homeostazı sağlayan zar proteinleridir (Yamanaka et al., 2016). Magnezyum taşıyıcılarından bazıları ayrıca, bu iyonun birincil hücre içi depolaması olarak da görev yapan mitokondrilerde meydana gelen çeşitli hücresel aktivitelerde bir bileşen olarak işlev görür. Mitokondriyal yapı ve güç sentezi, her ikisi de mitokondriyal magnezyumun dengesindeki bozukluklardan etkilenir ve bu da adenosin trifosfat üretiminde bozulmaya neden olur (Yamanaka et al., 2016).

Magnezyum, oksijenin serbest radikallerini nötralize ederek antioksidan özellikler gösterir ve nükleer faktör kappa B'nin ifadesini düzenleyerek iltihabı azaltır (Blache et al., 2006; Freedman, Cassidy, &Weglicki, 1991; Mazur et al., 2007). Hipomagnezemi durumunda, oluşan iltihap aynı zamanda lipid peroksidasyonu yoluyla lipidlerin dengesini etkiler ve bu da trigliseritler açısından zengin lipidleri artırarak, apolipoprotein B adı verilen bir proteinin plazma seviyelerini yükselterek ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) konsantrasyonlarını düşürerek dislipidemiye yol açar (King, 2009; Rayssiguier, Gueux, Bussi re, Durlach, & Mazur, 1993).

Magnezyum, glikoprotein (Gp) IIb alt birimindeki belirli yerler için kalsiyum iyonlarıyla rekabet ederek, reseptörün konfigürasyonunu değiştirir ve GpIIb-IIIa ile fibrinojen arasındaki etkileşimleri önleyerek trombositlerin birikmesini önleyebilir (Hwang, Yen, &Nadler, 1992).. Ek olarak magnezyum, tromboksan A2 gibi trombositleri uyaran faktörlerin sentezini önleyerek ve prostasiklin gibi

trombositleri inhibe eden faktörlerin etkisini teşvik ederek trombositlerin aktivasyonunu azaltabilir (Hwang et al., 1992; Rukshin et al., 2002).

Raghu ve arkadaşları tarafından (Raghu et al., 2022) dakikada 120'den fazla atım ve atriyal fibrilasyon olan 55 katılımcı üzerinde bir çalışma yürütülmüştür (Raghu et al., 2022). Geleneksel tedaviye ek olarak 2,5 gram intravenöz $MgSO_4$ verilmiş, bu da sinüs ritmine dönmeye ve nabız hızında azalmaya yol açmıştır (Raghu et al., 2022). Davey ve Teubner,(Davey&Teubner, 2005) acil servise kaldırılan atriyal fibrilasyonlu 199 yetişkin üzerinde yaptıkları prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir deneyde benzer sonuçlar gözlemlemiştir (Davey&Teubner, 2005).

Baypass ameliyatından önceki dönemde ve ameliyattan sonraki erken fazda magnezyum takviyesinin, koroner arter baypas greftlemesinden sonra atriyal fibrilasyon riskini önemli ölçüde azalttığı belirlendi (Toraman, Karabulut, Alhan, Dağdelen, & Tarcan, 2001). Beslenmede magnezyum alımının, koroner kalp hastalığı ve iskemik inme nedeniyle ölümle ters orantılı olduğu bulundu (Zhang et al., 2012). Hipertansiyon tanısı almış kadınlarda iskemik inme riskinin magnezyum tüketimiyle negatif ilişkili olduğu gösterildi (Larsson, Virtamo, &Wolk, 2011). Randomize çift kör iki çalışmada takip edilen hastaların, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değişikliklerinin tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (Guerrero-Romero&Rodríguez-Morán, 2009; Rodríguez-Moran&Guerrero-Romero, 2014). İyonik kanal modülasyonu, enzimatik reaksiyonlar, metabolik düzenleme, inflamasyon ve hemostaz gibi hayati fizyolojik süreçleri etkilediği için magnezyum, kardiyovasküler sağlık için olmazsa olmazdır (Siddiqui et al., 2024).

Magnezyum Ve Diyabet

Magnezyumun insülin yoluyla postreseptör sinyallemesini kontrol ettiği, pankreastan insülin salınımını sağladığı ve insülin aracılı sinyallerin iletilmesinde ikinci bir yanıtlayıcı olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (Pham, Pham, Pham, Miller, &Pham, 2007; Takaya, Higashino, &Kobayashi, 2004). İran'da 86 prediyabetli bireyi içeren 12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, randomize klinik bir araştırmaya göre, magnezyum takviyesi alan kişilerin HDL-C seviyeleri belirgin şekilde artmıştı (Salehidoost, TaghipourBoroujeni, Feizi, Aminorroaya, & Amini, 2022). Guerrero-Romero ve arkadaşları, katılımcılara dört ay boyunca günde bir kez 30 mL %5 $MgCl_2$ veya plasebo solüsyonu verildiği çift kör bir araştırmada trigliseritlerin azaldığını ve HDL-C'nin yükseldiğini gözlemlediler

(Guerrero-Romero, Simental-Mendía, Hernández-Ronquillo, & Rodríguez-Morán, 2015).

Solati ve ark. (Solati et al., 2014) ve Rodríguez-Moran ve ark. (Rodríguez-Moran&Guerrero-Romero, 2014) oral magnezyum takviyesinin sırasıyla tip 2 diyabetli hastalarda ve metabolik obez normal kilolu (MONW) yetişkinlerinde lipid profilini iyileştirdiğini göstermiştir. İlk çalışmada, magnezyum takviyesi hastalarda daha düşük seviyelerde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve HDL dışı kolesterol ile ilişkilendirilmiştir. İkincisinde ise, magnezyum tedavi grubu daha düşük seviyelerde trigliserit ile ilişkilendirilmiştir (Rodríguez-Moran&Guerrero-Romero, 2014; Solati et al., 2014).

Magnezyum Ve Osteoporoz

Mg eksikliği kemik doğrudan (kemik sertliğini azaltarak, osteoklastları artırarak ve osteoblastları azaltarak) ve dolaylı olarak (PTH ve D vitamini ile etkileşime girerek, inflamasyon/oksidatif stresi ve buna bağlı kemik kaybını teşvik ederek) etkileyebilir (Castiglioni et al., 2013)(Castiglioni ve ark. 2013).

Mg, D vitamini sentezi ve aktivasyonu için temel bir yardımcı faktördür ve buna karşılık bağırsaktan Mg emilimini artırabilir ve homeostazını korumak için ileri beslemeli bir döngü oluşturabilir (Uwitonze&Razzaque, 2018; Uwitonze ve Razzaque 2018; Erem ve ark. 2019). Mg, kemik remodelinginde bazı önemli biyolojik süreçleri düzenler ayrıca eritrosit olarak hastalığının patofizyolojisinde rol oynar. 20 ila 40 yaş aralığındaki erkek hücreli anemisi olan 60 yetişkin denek, serum Mg konsantrasyonları değerlendirilerek analiz edildi (Elshal ve ark. 2012). %33,3'ünde Mg eksiklik bulundu. Ayrıca, serum Mg, kalsiyum, paratiroid hormonu ve osteokalsin arasında pozitif bir ilişki vardı ve hipomagnezemi olan deneklerin, normal serum değerlerine sahip deneklere kıyasla hem lomber hem de tüm vücutta daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bulundu (Elshal, Bernawi, Al-Ghamdy, & Jalal, 2012; Elshal ve ark. 2012). EPIC-Norfolk çalışmasına ait her iki cinsiyetten denekleri analiz eden bir İngiltere kohort çalışması, serum Mg'nin kemik yoğunluğu üzerindeki etkisini, kemik analiz cihazı ultrasonu ile değerlendirilen kemik yoğunluğu ve kırık riski üzerinde araştırdı. Analiz, özellikle omurga ($P = 0,02$), kalça ve bilek kırıkları ($P = 0,02$) için erkeklerde kırık riskinde istatistiksel olarak anlamlı eğilimler gösterdiği bulundu (Hayhoe, Lentjes, Luben, Khaw, & Welch, 2015; Hayhoe ve ark. 2015). Kemik mineral yoğunluğu ile Mg alımı arasındaki pozitif ilişki, 142 postmenopozal kadın üzerinde yapılan başka bir analizde de bulundu: Bu verilere ek olarak, Mg ile kemik oluşumu sırasında kolajen oluşumunun bir belirteci olan Propeptide tip I Prokolajen arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkiyi

gözlemlemek de mümkündür (Gunn, Weber, & Kruger, 2014; Gunn vd. 2014). 2009 yılından bu yana serum Mg konsantrasyonu ve kemikle ilişkisi üzerine yapılan çeşitli çalışmalardan, Mg düşük değerlerin osteoporoz varlığıyla ilişkili olduğu ve analiz edilen deneklerin yaklaşık %30-40'ında (çoğunlukla menopozlu kadınlar) hipomagnezemi olduğu gösterildi (Rondanelli et al., 2021).

Magnezyum Ve Nörolojik Problemler

Nörolojik bir bakış açısından, magnezyum sinir iletimi ve nöromüsküler iletimde önemli bir rol oynar. Ayrıca nöronal hücre ölümüne yol açabilen aşırı uyarılmaya karşı koruyucu bir rol oynar ve birden fazla nörolojik bozuklukta etkilidir. Sinir sistemi içindeki bu önemli işlevleri nedeniyle magnezyum, nörolojik bozuklukların potansiyel önlenmesi ve tedavisi için yoğun ilgi gören bir mineraldir. Güncel literatür, migren, kronik ağrı, epilepsi, Alzheimer, Parkinson ve felç ile birlikte yaygın olarak eşlik eden anksiyete ve depresyon durumları için incelenmiştir. Migren ve depresyonda magnezyumun bir rolü olduğunu öne süren güçlü veriler ve kronik ağrı, anksiyete ve felç için magnezyumun koruyucu bir etkisi olduğunu öne süren yeni veriler bulunmaktadır (Kirkland, Sarlo, & Holton, 2018). Sinir sisteminde magnezyum, optimum sinir iletimi ve nöromüsküler koordinasyon için önemlidir ve ayrıca eksitotoksisteye (hücre ölümüne yol açan aşırı uyarılma) karşı koruma sağlamaya hizmet eder (U. Gröber et al., 2015; Kirkland et al., 2018).. Magnezyumun temel nörolojik fonksiyonlarından biri, magnezyumun N -metil- d -aspartat (NMDA) reseptörü ile etkileşiminden kaynaklanır. Magnezyum, NMDA reseptöründeki kalsiyum kanalına bir blokaj görevi görür ve glutamaterjik uyarıcı sinyalleminin gerçekleşmesi için uzaklaştırılması gerekir (Stroebe, Casado, & Paoletti, 2018). Düşük magnezyum seviyeleri teorik olarak glutamaterjik nörotransmisyonu güçlendirerek, oksidatif strese ve nöronal hücre ölümüne yol açabilen eksitotoksisteye için destekleyici bir ortam yaratabilir (Castilho, Ward, & Nicholls, 1999).

Anormal glutamaterjik nörotransmisyonun birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta rol oynadığı gösterilmiştir (Olloquequi et al., 2018). Bunlara migren, kronik ağrı, epilepsi, Alzheimer, Parkinson ve felç ile birlikte bu nörolojik bozukluklara sıklıkla eşlik eden depresyon ve anksiyete dahildir gösterilmiştir (Olloquequi et al., 2018). Glutamat en bol miktarda bulunan uyarıcı nörotransmitter olduğundan, genellikle migren ile ilgili etiyolojik, önleme ve tedavi tartışmalarıyla bağlantılıdır (Goadsby et al., 2017).

Magnezyum, ağrı iletimine ve kortikal yayılan depresyona aktif bir katkıda bulunduğu bilinen bir reseptör olan glutamaterjik N-metil-d-aspartat (NMDA)

reseptörünün blokajı nedeniyle migren için önerilen bir tedavi seçeneği olmuştur (Hoffmann & Charles, 2018). Magnezyumun ayrıca mitokondriyal işleyişte önemli bir metabolik faktör olduğu bilinmektedir ve zar geçirgenliğini azaltarak hipereksitabiliteye bağlı spontan nöronal depresyon olasılığını azaltır (Welch&Ramadan, 1995). Magnezyumun genel veya belirli kronik ağrı formları için uygulanabilir bir tedavi seçeneği olup olmadığı sonucuna varmak için henüz çok erken. Ancak, fibromiyalji ve diğer kronik ağrı formları için sistemik magnezyumun değişen seviyeleri ve oral, transdermal ve intravenöz magnezyum takviyesiyle ilgili ön veriler, magnezyumun kronik ağrının tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir oyuncu olma potansiyelini göstermektedir (Kirkland et al., 2018; De Oliveira, Korkes, Rizzo, Siauly, & Cordioli, 2024).Magnezyum, NMDAglutamaterjik reseptörlerinin kalsiyum akışını engellemenin yanı sıra hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini düzenler; bunların hepsi stres ve anksiyete duygularını önlemeye yardımcı olur (Boyle, Lawton, & Dye, 2017). Serum ve beyin omurilik sıvısı magnezyum seviyelerine ilişkin veriler sınırlı olsa da, bu konsantrasyonların bireyleri çeşitli stres türlerine maruz bırakarak değiştirildiği, böbrekler tarafından atılım nedeniyle serum magnezyumunda bir azalmaya (Mocci, Canalis, Tomasi, Casu, & Pettinato, 2001) ve magnezyum uygulandığında serum seviyelerinde artışa ve anksiyolitik benzeri etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Poleszak et al., 2004).

Magnezyum, nöronlar da dahil olmak üzere tüm insan hücrelerinin doğru şekilde çalışmasını sağlamak için gereklidir; diğer süreçlerin yanı sıra yüzlerce enzimatik reaksiyonda (Cowan, 2002), hücre içi iletimde (Stangherlin&O'Neill, 2018) miyelinleşme sürecinde (Seyama et al., 2018), sinaps oluşumu ve bakımında (Sun, Weinger, Mao, & Liu, 2016) ve serotoninerjik, dopaminerjik ve kolinerjik iletim düzenlenmesinde (Spasov, Iezhitsa, Kravchenko, & Kharitonova, 2009) yer alır. Bu nedenle magnezyum, nöronların sağlıklı ve yaşayabilir kalması için gerekli bir elementtir (Yamanaka, Shindo, & Oka, 2019). Özellikle de indüklenen hipoksi-iskemi hayvan modelinde apoptozu azalttığı (Türkyilmaz, Türkyilmaz, Atalay, Söylemezoglu, & Celasun, 2002) ve Alzheimer hastalığının fare modelinde sinaptik kaybı önlediği (Li et al., 2014; Xu et al., 2014) gösterildiği için çok değerlidir. Ayrıca, çok sayıda kanıt,

Magnezyumun nörojenetik süreçlerde ve yeni üretilen sinir hücrelerinin olgunlaşmasında yer aldığını göstermektedir. Aslında, magnezyumun nöral kök hücrelerinin çoğalmasında (C. Wu et al., 2019)ve nörit aşırı ilerlemesini durdurması (Vennemeyer, Hopkins, Kuhlmann, Heineman, & Pixley, 2014) konusunda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Sıçan hipokampusunda sinaptik plastisite ve sinaptik iletimi güçlendirme yoluyla magnezyumun ayrıca öğrenme

yeteneklerini, çalışma hafızasını ve kısa ve uzun vadeli hafızayı artırdığı gösterilmiştir (Slutsky et al., 2010).

Magnezyum Ve Preeklampsisi

Magnezyum sülfatın eklampsisi tedavisindeki rolü iyi bilinmektedir. İlaç, eklampsili kadınlarda tekrarlayan konvülsiyonların sıklığını azaltmada diğer antikonvülzanlardan daha üstün olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak, magnezyum sülfat farklı şiddetli özelliklere sahip preeklampsili kadınlar için endikedir (De Oliveira et al., 2024).

Sonuç Ve Öneriler

Magnezyum, 1800 lerde keşfedilmiş, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla kök hücreden başlayarak tüm sistemlerde etkili olduğu farkedilmiş ve hastalıklar için gerek önlemede gerekse tedavide kullanılmış değerli bir elementtir. Temin edilmesi ve kullanımının kolay olması ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Aslında günümüzde unutulmaya başlanmış bu değerli maddeye, güncelde özellikle hastalık önleme konusuna ağırlık verilmelidir. Besinle alınmasında hipermagnezemi gelişmemesi fizyolojik bir durum olarak büyük avantajdır. Bazı genetik hastalıkların hipomagnezemiye sebep olması dışında dengeli ve yeterli gıda alımının teşviki ve ilkokuldan başlayarak bunun bilincinin artırılması hem hastalıkları önlemede hem de tedavi maliyetlerini düşürmede büyük rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

Advisory, G. S. Dietary Supplement Fact Sheet.

Ainsworth, S. (2013). Epsom's deep bath. *Nurse Prescribing*, 11(6), 269-269.

Altura, B. M. (1994). Introduction: importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 54(sup217), 5-9.

Amasheh, S., Fromm, M., & Günzel, D. (2011). Claudins of intestine and nephron—a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiologica*, 201(1), 133-140.

ANAST, C. S., WINNACKER, J. L., FORTE, L. R., & BURNS, T. W. (1976). Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(4), 707-717.

Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., . . . McEvoy, J. W. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), 1376-1414.

Aytaş, H. (2017). Metal Tel İçerikli Kompozit İplik Özelliğini Etkileyen Parametreler Üzerine Bir Araştırma. Bursa Uludağ University (Turkey),

Baysal, A. (2004). Beslenme: Hatiboğlu Yayınevi.

Blache, D., Devaux, S., Joubert, O., Loreau, N., Schneider, M., Durand, P., . . . Laurant, P. (2006). Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(2), 277-284.

Bodaker, I., Sharon, I., Suzuki, M. T., Feingersh, R., Shmoish, M., Andreishcheva, E., . . . Belkin, S. (2010). Comparative community genomics in the Dead Sea: an increasingly extreme environment. *The ISME journal*, 4(3), 399-407.

Boğa, A. (2007). Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(3).

Boyle, N. B., Lawton, C., & Dye, L. (2017). The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—a systematic review. *Nutrients*, 9(5), 429.

Castiglioni, S., Cazzaniga, A., Albisetti, W., & Maier, J. A. (2013). Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*, 5(8), 3022-3033.

- Castilho, R. F., Ward, M. W., & Nicholls, D. G. (1999). Oxidative stress, mitochondrial function, and acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells. *Journal of neurochemistry*, 72(4), 1394-1401.
- Classen, H., & Nowitzki, S. (1990). The clinical importance of magnesium. 2. The indications for supplementation and therapy. *Fortschritte der Medizin*, 108(10), 198-200.
- Costello, R. B., Elin, R. J., Rosanoff, A., Wallace, T. C., Guerrero-Romero, F., Hruby, A., . . . Song, Y. (2016). Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Advances in Nutrition*, 7(6), 977-993.
- Cowan, J. (2002). Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. *Biometals*, 15, 225-235.
- Davey, M. J., & Teubner, D. (2005). A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. *Annals of emergency medicine*, 45(4), 347-353.
- Davy, H. (1800). *Electro-Chemical Researches on the Decomposition of the Earths; with Observations on the Metals Obtained from the Alkaline Earths, and on the Amalgam Procured from Ammonia*. Paper presented at the Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London.
- Davy, H. (1808). XXIII. Electro-chemical researches, on the decomposition of the earths; with observations on the metals obtained from the alkaline earths, and on the amalgam procured from ammonia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*(98), 333-370.
- De Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2012). Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl_1), i15-i24.
- De Oliveira, L., Korkes, H., Rizzo, M., Siaulys, M. M., & Cordioli, E. (2024). Magnesium sulfate in preeclampsia: Broad indications, not only in neurological symptoms. *Pregnancy Hypertens*, 36, 101126. doi:10.1016/j.preghy.2024.101126
- Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 98(1), 160-173.
- Deng, X., Song, Y., Manson, J. E., Signorello, L. B., Zhang, S. M., Shrubsole, M. J., . . . Dai, Q. (2013). Magnesium, vitamin D status and mortality: results from

- US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC medicine*, 11, 1-14.
- Dindar, B. (2022). Fotoğraf sanatında anlam belirleme aracı olarak flaş ışığının kullanılması. Mimar Sinan Fine Arts University (Turkey),
- Elin, R. J. (2010). Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium research*, 23(4), 194-198.
- Elshal, M. F., Bernawi, A. E., Al-Ghamdy, M. A., & Jalal, J. A. (2012). The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. *Archives of Medical Science*, 8(2), 270-276.
- Erçayhan, Y. (2010). Alışım elementlerinin magnezyumun mikroyapı ve mekanik özelliklerine etkilerinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Erkek, B. (2024). Karayemiş Bitkisinin Bazı Besin Elementlerinin Değişimlerinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Firoz, M., & Graber, M. (2001). Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium research*, 14(4), 257-262.
- Freedman, A., Cassidy, M., & Weglicki, W. (1991). Magnesium-deficient myocardium demonstrates an increased susceptibility to an in vivo oxidative stress. *Magnesium research*, 4(3-4), 185-189.
- Gao, X., Peng, L., Adhikari, C. M., Lin, J., & Zuo, Z. (2007). Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *Journal of cardiac failure*, 13(3), 170-177.
- Geiger, H., & Wanner, C. (2012). Magnesium in disease. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl_1), i25-i38.
- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*, 97(2), 553-622.
- Groenestegge, W. M. T., Hoenderop, J. G., van den Heuvel, L., & Knoers, N. (2006). The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4), 1035-1043.
- Gropper, S. S., & Smith, J. L. (2013). *Advanced nutrition and human metabolism*: Cengage Learning.
- Gröber, U. (2009). Micronutrients: Metabolic tuning-prevention-therapy. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 24(2-4), 331-331.

- Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199-8226. doi:10.3390/nu7095388
- Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199-8226.
- Guerrero-Romero, F., & Rodríguez-Morán, M. (2009). The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of human hypertension*, 23(4), 245-251.
- Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L., Hernández-Ronquillo, G., & Rodríguez-Morán, M. (2015). Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes & metabolism*, 41(3), 202-207.
- Gunn, C. A., Weber, J. L., & Kruger, M. C. (2014). Diet, weight, cytokines and bone health in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging*, 18(5), 479-486. doi:10.1007/s12603-014-0002-x
- Hayhoe, R. P., Lentjes, M. A., Luben, R. N., Khaw, K.-T., & Welch, A. A. (2015). Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 102(2), 376-384.
- Hoffmann, J., & Charles, A. (2018). Glutamate and its receptors as therapeutic targets for migraine. *Neurotherapeutics*, 15(2), 361-370.
- Hwang, D. L., Yen, C. F., & Nadler, J. L. (1992). Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. *American journal of hypertension*, 5(10), 700-706.
- Intakes, S. C. o. t. S. E. o. D. R. (1999). Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.
- Ismail, Y., Ismail, A. A., & Ismail, A. A. (2010). The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 48(3), 323-327.
- Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl_1), i3-i14.
- King, D. E. (2009). Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnesium research*, 22(2), 57-59.

- Kirkland, A. E., Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2018). The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*, 10(6). doi:10.3390/nu10060730
- Kisters, K. (1998). Störung des Magnesiumhaushalts. *Der Internist*, 39, 815-819.
- Larsson, S. C., Virtamo, J., & Wolk, A. (2011). Potassium, calcium, and magnesium intakes and risk of stroke in women. *American journal of epidemiology*, 174(1).
- Leor, J., & Kloner, R. A. (1995). An experimental model examining the role of magnesium in the therapy of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 75(17), 1292-1293.
- Li, W., Yu, J., Liu, Y., Huang, X., Abumaria, N., Zhu, Y., . . . Liu, X.-G. (2014). Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Molecular brain*, 7, 1-20.
- Lindberg, J. S., Zobitz, M. M., Poindexter, J. R., & Pak, C. (1990). Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *Journal of the American college of nutrition*, 9(1), 48-55.
- Ma, J., Folsom, A. R., Melnick, S. L., Eckfeldt, J. H., Sharrett, A. R., Nabulsi, A. A., . . . Metcalf, P. A. (1995). Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Journal of clinical epidemiology*, 48(7), 927-940.
- Marx, A., & Neutra, R. R. (1997). Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiologic Reviews*, 19(2), 258-272.
- Mazur, A., Maier, J. A., Rock, E., Gueux, E., Nowacki, W., & Rayssiguier, Y. (2007). Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Archives of biochemistry and biophysics*, 458(1), 48-56.
- Mocci, F., Canalis, P., Tomasi, P., Casu, F., & Pettinato, S. (2001). The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occupational Medicine*, 51(1), 56-61.
- Moshfegh, A., Goldman, J., Ahuja, J., Rhodes, D., & LaComb, R. (2009). What we eat in America, NHANES 2005–2006: usual nutrient intakes from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for vitamin D, calcium, phosphorus, and magnesium. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service.
- Olloquequi, J., Cornejo-Córdova, E., Verdagué, E., Soriano, F. X., Binignat, O., Auladell, C., & Camins, A. (2018). Excitotoxicity in the pathogenesis of

- neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *Journal of psychopharmacology*, 32(3), 265-275.
- Öztürk, F., & Kaçar, İ. (2012). Magnezyum alaşımları ve kullanımlarının incelenmesi. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 1(2), 12-20.
- Paravicini, T. M., Chubakov, V., & Gudermann, T. (2012). TRPM7: a unique channel involved in magnesium homeostasis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 44(8), 1381-1384.
- Pham, P.-C. T., Pham, P.-M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., & Pham, P.-T. T. (2007). Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2(2), 366-373.
- Poleszak, E., Szewczyk, B., Kędzierska, E., Wlaź, P., Pilc, A., & Nowak, G. (2004). Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(1), 7-12.
- Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., . . . Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloSone*, 8(3), e57720.
- Quamme, G. A. (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current opinion in gastroenterology*, 24(2), 230-235.
- Raghu, K., Ramakrishnan, T., Sreedevi, G., Shreevani, P., Krishna, S. G., & Ravishankar, B. (2022). A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate as an adjunct to standard therapy in atrial fibrillation. *Acta Medica Martiniana*, 22(2), 91-101.
- Rasmussen, H., & Thomsen, P. (1989). The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium, and ventricle. *Clinical cardiology*, 12(2), 85-90.
- Rayssiguier, Y., Gueux, E., Bussière, L., Durlach, J., & Mazur, A. (1993). Dietary magnesium affects susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. *Journal of the American college of nutrition*, 12(2), 133-137.
- Rodríguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2014). Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of medical research*, 45(5), 388-393.
- Romani, A. M. (2013). Magnesium in health and disease. *Interrelationships between essential metal ions and diseases*, 49-79.

- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Tartara, A., Gasparri, C., Perna, S., Infantino, V., . . . Peroni, G. (2021). An update on magnesium and bone health. *Biomaterials*, 34(4), 715-736. doi:10.1007/s10534-021-00305-0
- Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J., & Tucker, K. L. (2020). *Modern nutrition in health and disease*: Jones & Bartlett Learning.
- Rude, R. Magnesium. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. In: Informa Healthcare, New York.
- Rude, R. K. (1998). Magnesium deficiency: A Cause of Heterogeneous Disease in Humans. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(4), 749-758. doi:https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.4.749
- Rukshin, V., Shah, P. K., Cercek, B., Finkelstein, A., Tsang, V., & Kaul, S. (2002). Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and eptifibatide in a canine model of stent thrombosis. *Circulation*, 105(16), 1970-1975.
- SAĞLIK, M. V. (2024). BÖLÜM III. Mineraller ve Sağlık, 25.
- Salehidoost, R., Taghipour Boroujeni, G., Feizi, A., Aminorroaya, A., & Amini, M. (2022). Effect of oral magnesium supplement on cardiometabolic markers in people with prediabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 12(1), 18209.
- Saris, N.-E. L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A., & Lewenstam, A. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, 294(1-2), 1-26.
- Seelig, M. (1982). Magnesium requirements in human nutrition. *The Journal of the Medical Society of New Jersey*, 79(11), 849-850.
- Sevim, Ö. (2018). Ağrıda yetişen çeşitli tıbbi bitkilerin bazı makro ve mikro element içeriklerinin belirlenmesi ve metabolik enzimlere etkileri. *Fen Bilimleri Enstitüsü*,
- Seyama, T., Kamei, Y., Iriyama, T., Imada, S., Ichinose, M., Toshimitsu, M., . . . Asou, H. (2018). Pretreatment with magnesium sulfate attenuates white matter damage by preventing cell death of developing oligodendrocytes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(4), 601-607.
- Shah, N. C., Shah, G. J., Li, Z., Jiang, X.-C., Altura, B. T., & Altura, B. M. (2014). Short-term magnesium deficiency downregulates xanthine oxidase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherosclerosis, cardiovascular diseases and aging. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(3), 497.

- Shechter, M. (2010). Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium research*, 23(2), 60-72.
- Sheehan, J. P., & Seelig, M. (1984). Interactions of magnesium and potassium in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Magnesium*, 3(4-6), 301-314.
- Siddiqui, R. W., Nishat, S. M. H., Alzaabi, A. A., Alzaabi, F. M., Al Tarawneh, D. J., Al Tarawneh, Y. J., . . . Siddiqui, S. W. (2024). The Connection Between Magnesium and Heart Health: Understanding Its Impact on Cardiovascular Wellness. *Cureus*, 16(10), e72302.
- Slutsky, I., Abumaria, N., Wu, L.-J., Huang, C., Zhang, L., Li, B., . . . Zhuo, M. (2010). Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 65(2), 165-177.
- Solati, M., Ouspid, E., Hosseini, S., Soltani, N., Keshavarz, M., & Dehghani, M. (2014). Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 28, 67.
- Song, Y., Li, T. Y., van Dam, R. M., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2007). Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *The American journal of clinical nutrition*, 85(4), 1068-1074.
- Song, Y., Ridker, P. M., Manson, J. E., Cook, N. R., Buring, J. E., & Liu, S. (2005). Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes care*, 28(6), 1438-1444.
- Spasov, A., Iezhitsa, I., Kravchenko, M., & Kharitonova, M. (2009). Features of central neurotransmission in animals in conditions of dietary magnesium deficiency and after its correction. *Neuroscience and behavioral physiology*, 39, 645-653.
- Stangherlin, A., & O'Neill, J. S. (2018). Signal transduction: magnesium manifests as a second messenger. *Current Biology*, 28(24), R1403-R1405.
- Stroebel, D., Casado, M., & Paoletti, P. (2018). Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. *Current opinion in physiology*, 2, 1-12.
- Sun, Q., Weinger, J. G., Mao, F., & Liu, G. (2016). Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration. *Neuropharmacology*, 108, 426-439.
- Švagždienė, M., Širvinskas, E., Baranauskienė, D., & Adukauskienė, D. (2015). Correlation of magnesium deficiency with C-reactive protein in elective carotid artery with cardiopulmonary bypass for ischemic heart disease. *Medicina*, 51(2), 100-106.

- Swaminathan, R. (2003). Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24(2), 47.
- Takaya, J., Higashino, H., & Kobayashi, Y. (2004). Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium research*, 17(2), 126-136.
- Tibbetts, D. M., & Aub, J. C. (1937). Magnesium metabolism in health and disease. III. In exophthalmic goiter, basophilic adenoma, Addison's disease and steatorrhea. *The Journal of Clinical Investigation*, 16(4), 511-515.
- Tokmak, F., Kisters, K., Hausberg, M., & Rump, L. (2008). Buffer function of the cell membrane for magnesium in chronic kidney disease. *Trace Elem. Electrol*, 25, 234-235.
- Toraman, F., Karabulut, E. H., Alhan, H. C., Dağdelen, S., & Tarcın, S. (2001). Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 72(4), 1256-1262.
- Touyz, R. M. (2004). Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci*, 9(1-3), 1278-1293.
- Türkyilmaz, C., Türkyilmaz, Z., Atalay, Y., Söylemezoglu, F., & Celasun, B. (2002). Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain research*, 955(1-2), 133-137.
- Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of magnesium in vitamin D activation and function. *Journal of Osteopathic Medicine*, 118(3), 181-189.
- van der Wijst, J., Bindels, R. J., & Hoenderop, J. G. (2014). Mg²⁺ homeostasis: the balancing act of TRPM6. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 23(4), 361-369.
- Vennemeyer, J. J., Hopkins, T., Kuhlmann, J., Heineman, W. R., & Pixley, S. K. (2014). Effects of elevated magnesium and substrate on neuronal numbers and neurogenesis of neural stem/progenitor cells in vitro. *Neuroscience research*, 84, 72-78.
- Vierling, W., Liebscher, D., Micke, O., Von Ehrlich, B., & Kisters, K. (2013). Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: recommendations of the German Society for Magnesium Research. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 138(22), 1165-1171.
- Von Ehrlich, B., Barbagallo, M., Classen, H., Guerrero-Romero, F., Mooren, F., Rodriguez-Moran, M., . . . Kisters, K. (2014). The Significance of Magnesium in Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Diabetes—Recommendations of the Association of Magnesium Research e. V. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 9(02), 96-100.

- Vormann, J. (2014). Update: Magnesium und Diabetes 2014. *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin*, 12(01), 6-8.
- Welch, K., & Ramadan, N. M. (1995). Mitochondria, magnesium and migraine. *Journal of the neurological sciences*, 134(1-2), 9-14.
- Wester, P. O. (1987). Magnesium. *Am J Clin Nutr*, 45(5 Suppl), 1305-1312. doi:10.1093/ajcn/45.5.1305
- Wiberg, E. (2019). *Lehrbuch der anorganischen Chemie*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- Williams, B. A., & Beatch, G. (1997). Magnesium shifts voltage dependence of activation of delayed rectifier I (K) in guinea pig ventricular myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272(3), H1292-H1301.
- Wilson, A. M. (2006). Are vascular function measurements ready for the clinic? In (Vol. 27, pp. 255-257): Oxford University Press.
- Wu, C., Xue, L.-D., Su, L.-W., Xie, J.-L., Jiang, H., Yu, X.-J., & Liu, H.-M. (2019). Magnesium promotes the viability and induces differentiation of neural stem cells both in vitro and in vivo. *Neurological Research*, 41(3), 208-215.
- Wu, J., & Lipsius, S. L. (1990). Effects of extracellular Mg²⁺ on T- and L-type Ca²⁺ currents in single atrial myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 259(6), H1842-H1850.
- Wu, J., Xun, P., Tang, Q., Cai, W., & He, K. (2017). Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*, 16, 1-13.
- Xu, Z.-P., Li, L., Bao, J., Wang, Z.-H., Zeng, J., Liu, E.-J., . . . Li, M.-Z. (2014). Magnesium protects cognitive functions and synaptic plasticity in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's model. *PloS one*, 9(9), e108645.
- Yamanaka, R., Shindo, Y., & Oka, K. (2019). Magnesium is a key player in neuronal maturation and neuropathology. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3439.
- Yamanaka, R., Tabata, S., Shindo, Y., Hotta, K., Suzuki, K., Soga, T., & Oka, K. (2016). Mitochondrial Mg²⁺ homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress. *Scientific reports*, 6(1), 30027.
- Yewdall, N. A., André, A. A. M., van Haren, M. H. I., Nelissen, F. H. T., Jonker, A., & Spruijt, E. (2022). ATP:Mg(2+) shapes material properties of protein-RNA

condensates and their partitioning of clients. *Biophys J*, 121(20), 3962-3974.
doi:10.1016/j.bpj.2022.08.025

Zhang, W., Iso, H., Ohira, T., Date, C., Tamakoshi, A., & Group, J. S. (2012). Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*, 221(2), 587-595.

Zittermann, A. (2013). Magnesium deficit-overlooked cause of low vitamin D status? *BMC medicine*, 11, 1-3.

Zofkova, I., & Kancheva, R. (1995). The relationship between magnesium and calcitropic hormones. *Magnesium research*, 8(1), 77-84.

BÖLÜM 6

Endodontik Postoperatif Ağrı

Abdurrahman Can Önalın¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-6130-0088

1. Giriş

Endodontik postoperatif ağrı, kök kanal tedavisi sonrası sık karşılaşılan bir durum olup, diş hekimliği pratiğinde önemli bir klinik zorluk teşkil etmektedir. Çoğu vakada ağrı geçici olsa da, bazı hastalarda uzun süreli ve şiddetli ağrı, yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe yol açabilir. Bu durum yalnızca hastaların tedaviye olan güvenini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda tedavi sonrası hasta-hekim ilişkisini de olumsuz etkileyebilir (Di Spirito vd., 2022).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, postoperatif ağrının oluşumunda çeşitli biyolojik, mekanik ve psikolojik faktörlerin rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bağlamda, ağrının etiyojisi ve patofizyolojisinin derinlemesine anlaşılması, yalnızca ağrının önlenmesi ve yönetimi için değil, aynı zamanda endodontik tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir (Sadaf & Ahmad, 2014a).

Bu bölüm, endodontik postoperatif ağrının temel mekanizmalarını, risk faktörlerini ve yönetim stratejilerini kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için bir rehber niteliği taşıyan güncel bilgileri sunarak, bu alandaki mevcut bilgi eksikliğini gidermeye katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. Postoperatif Ağrının Tanımı ve Sıklığı

2.1. Postoperatif Ağrının Tanımı

Endodontik postoperatif ağrı, kök kanal tedavisi sırasında veya sonrasında diş çevresindeki periapikal dokularda meydana gelen inflamasyona bağlı olarak gelişen bir durumdur. Bu ağrı genellikle geçici olsa da, bazı durumlarda şiddetli hale gelebilir ve birkaç gün sürebilir (Zaneva-Hristova & Borisova-Papancheva, 2024). Postoperatif ağrı, yalnızca biyolojik faktörlere bağlı değil, aynı zamanda kullanılan tekniklerin hassasiyetine ve hastaya ait bireysel faktörlere de dayanır (Gupta, 2024). Literatürde, postoperatif ağrı genellikle "operatif sonrası iyileşme sürecinin doğal bir parçası" olarak kabul edilse de, uzun süreli ağrı vakalarında başka nedenlerin araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (Lalanirina vd., 2024).

Postoperatif ağrı genellikle üç ana kategoriye ayrılmaktadır:

1. **Akut Ağrı:** Tedavi sonrası 1-3 gün içinde başlayan ve hızlı bir şekilde kaybolan ağrı.

2. **Kronik Ağrı:** Tedavi sonrası haftalarca sürebilen veya tekrarlayan ağrı.
3. **Persistan Ağrı:** En az 3 ay boyunca devam eden, başka patolojik bir duruma bağlanamayan ağrı (Pertek Hatipoğlu, 2024).

2.2. Postoperatif Ağrının Sıklığı

Postoperatif ağrı prevalansı, hastanın durumu, kullanılan tedavi yöntemi ve operatif tekniklere bağlı olarak geniş bir yelpazede değişiklik göstermektedir (Rawat vd., 2024). Kök kanal tedavisi sonrası hastaların %25-40'ında postoperatif ağrı görüldüğü bildirilmiştir (Lalanirina vd., 2024). Ancak, preoperatif semptomatik apikal periodontitis varlığı, bu oranı %60'a kadar artırabilir (Zaneva-Hristova & Borisova-Papancheva, 2024).

Postoperatif ağrı, şiddetine göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

- **Hafif Ağrı:** Vakaların %50'sinde hafif ağrı görülür ve genellikle tedavi gerektirmez.
- **Orta Şiddetli Ağrı:** %20-25 oranında orta düzeyde ağrı bildirilmiştir ve analjezik tedavi genellikle yeterli olmaktadır.
- **Şiddetli Ağrı:** %10-15 oranında şiddetli ağrı gözlemlenmektedir. Bu durum genellikle aşırı dolgu materyali, periapikal travma veya enfeksiyonla ilişkilidir (Pertek Hatipoğlu, 2024).

2.3. Ağrının Süresi

Postoperatif ağrının süresi genellikle tedavi sonrası ilk 1-3 günle sınırlıdır (Zaneva-Hristova & Borisova-Papancheva, 2024). Bu süre zarfında ağrı genellikle kendiliğinden azalır. Ancak bazı vakalarda ağrı süresi uzayabilir ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak yönetim gerektirebilir (Pertek Hatipoğlu, 2024). Persistan ağrı, genellikle enfeksiyonun kontrol altına alınamaması veya operasyon sırasında periapikal dokuların travmatize edilmesinden kaynaklanır (Patel vd., 2025).

Klinik Örnek:

Tedavi sonrası 48 saat içinde kendiliğinden azalan hafif ağrılar genellikle başarılı bir operatif sürecin göstergesidir. Ancak aşırı dolgu materyali nedeniyle periapikal dokularda tahriş olması, tedavi sonrası şiddetli ağrıya yol açabilir ve bu durumda müdahale gerekebilir (Lalanirina vd., 2024).

2.4. Postoperatif Ağrının Klinik Özellikleri

Postoperatif ağrı genellikle lokalize bir doğaya sahiptir ve çoğu zaman tedavi edilen dişte hissedilir(Rawat vd., 2024). Ancak inflamasyonun yayılması durumunda, ağrı daha geniş bir alana yayılabilir. Tipik klinik özellikler şu şekildedir:

- **Spontan Ağrı:** Belirli bir uyaran olmaksızın başlayan ağrı.(Signor, Poli Kopper, Aspesi, Münchow, & Scarparo, 2024)
- **Uyaranla Tetiklenen Ağrı:** Çiğneme veya termal uyaranlarla şiddetlenen ağrı(Patel vd., 2025).

2.5. Postoperatif Ağrının Sıklığını Etkileyen Faktörler

Postoperatif ağrı sıklığı, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu faktörler genel olarak preoperatif, operatif ve hasta faktörleri olarak üç ana başlıkta incelenebilir:

Preoperatif Faktörler

Semptomatik Apikal Periodontitis: Periapikal inflamasyonun varlığı, postoperatif ağrı riskini artırır(Lalanirina vd., 2024).

Periapikal Lezyonlar: Geniş lezyonlar inflamasyonun kontrolünü zorlaştırabilir ve postoperatif ağrı riskini artırabilir(Signor vd., 2024).

Operatif Faktörler

- **Kanal Aletlerinin Taşması:** Kök kanal aletlerinin periapikal dokulara taşması, mekanik travmaya neden olabilir ve ağrıyı artırabilir(Pertek Hatipoğlu, 2024).
- **Kimyasal İritasyon:** İrrigasyon solüsyonlarının periapikal dokulara ulaşması tahrişe yol açabilir ve bu da postoperatif ağrıyı tetikleyebilir(Rawat vd., 2024).
- **Aşırı Dolgu Materyali Kullanımı:** Dolgu materyalinin taşması periapikal bölgede inflamasyonu artırabilir ve postoperatif ağrıya yol açabilir(Patel vd., 2025).

Hasta Faktörleri

- **Genetik Faktörler:** Genetik yatkınlık, hastaların ağrıya karşı duyarlılığını etkileyebilir. Bazı hastalar doğuştan daha hassas olabilir(Signor vd., 2024).
- **Sistemik Hastalıklar:** Diyabet, bağışıklık sistemi bozuklukları gibi sistemik hastalıklar, inflamasyonun kontrolünü zorlaştırabilir ve iyileşme sürecini etkileyebilir(Rawat vd., 2024).
- **Psikolojik Stres:** Psikolojik stres, hastaların ağrı algısını artırabilir. Stresli bireylerde ağrı şiddeti daha fazla hissedilebilir(Lalanirina vd., 2024).

3. Postoperatif Ağrının Nedenleri

Endodontik postoperatif ağrı, kök kanal tedavisi sonrası hastalar arasında yaygın bir durumdur ve çeşitli biyolojik, mekanik ve enfeksiyöz faktörlere dayanmaktadır. Ağrının gelişimi ve şiddeti, tedavi sırasında kullanılan teknikler, hasta faktörleri ve preoperatif koşullarla doğrudan ilişkilidir. Aşağıda postoperatif ağrının ana nedenleri detaylı şekilde ele alınmıştır (Di Spirito vd., 2022)

3.1. Biyolojik Nedenler

Postoperatif ağrının önemli bir bölümü, kök kanal tedavisi sırasında veya sonrasında periapikal dokularda gelişen inflamasyonla ilişkilidir. Tedavi sırasında sinir uçlarının mekanik, kimyasal veya mikrobiyal irritasyonlara maruz kalması, inflamasyon sürecini tetikler ve ağrıya yol açar (Di Spirito vd., 2022)

Periapikal İltihaplanma:

- Kanal temizliği sırasında kullanılan aletlerin kök ucunu aşması, periapikal dokularda mekanik hasara yol açarak inflamasyonu artırabilir. Bu durum sinir uçlarını duyarlı hale getirir ve ağrı algısını artırır(Karamifar, Tondari, & Saghiri, 2020).
- İnflamasyon sırasında prostaglandinler, bradikinin ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı, nosiseptörleri aktive ederek ağrıyı tetikler (Karamifar vd., 2020).

1. **Hipoksi ve Lokal Asidoz:**

- Tedavi sırasında periapikal dokularda oksijen eksikliği (hipoksi) meydana gelebilir. Bu durum doku asiditesinin artmasına yol açar ve ağrı algısını şiddetlendirir(Machado, Comparin, Ignácio, & da Silva Neto, 2021).

2. **Sinir İletimindeki Bozukluklar:**

- Pulpa dokusundaki sinirlerin hasar görmesi veya sinir uçlarının tahriş olması, periferik sensitizasyon mekanizmalarını aktive ederek ağrıya neden olabilir (Siqueira & Rôças, 2022)
- **3.2. Mekanik Nedenler**

Tedavi sırasında kullanılan tekniklerin hassasiyetle uygulanmaması veya operatif hatalar, periapikal dokuların mekanik olarak zarar görmesine neden olabilir.

1. **Kök Kanal Aletlerinin Taşması:**

- Tedavi sırasında kullanılan aletlerin kök ucunu aşması, periapikal bölgede mekanik travma yaratır ve inflamasyonu tetikleyebilir. Özellikle dar ve kavisli kök kanallarında kullanılan aletler, çevre dokularda tahrişe yol açarak ağrıya neden olabilir (Karamifar vd., 2020).

2. **Aşırı Dolgu Materyali Kullanımı:**

- Kanal dolgu materyallerinin (örneğin, gutta-perka veya sızdırmazlık malzemeleri) kök ucunu aşarak periapikal dokulara ulaşması ağrının şiddetlenmesine neden olabilir.
- Periapikal dokuların aşırı dolgu materyaliyle irritasyonu, genellikle kalıcı inflamasyona yol açabilir(Gambarini vd., 2013).

3. **Tedavi Sırasındaki Basınç:**

- Kanal temizliği ve şekillendirilmesi sırasında kök kanalı içinde artan basınç, periapikal dokularda tahrişe neden olabilir (Gambarini vd., 2013).

3.3. Enfeksiyon Kaynaklı Nedenler

Enfeksiyon, postoperatif ağrının en yaygın nedenlerinden biridir. Tedavi sırasında kök kanal sisteminde kalan bakteriler veya yeni enfeksiyon oluşumu ağrıya yol açabilir(Karamifar vd., 2020).

1. Mikrobiyal Persistans:

- Kök kanal sisteminin karmaşık yapısı nedeniyle bazı bakteriler, temizleme ve irrigasyon prosedürlerine rağmen hayatta kalabilir. Bu bakteriler, toksin ve enzim salınımı yoluyla inflamatuvar yanıtı artırarak ağrıyı tetikler(Karamifar vd., 2020).

2. Enfekte Kanal Sistemleri:

- Yetersiz sterilizasyon veya enfekte aletlerin kullanılması, tedavi sırasında bakterilerin periapikal dokulara taşınmasına neden olabilir(Machado vd., 2021).

3. Toksin Salınımı:

- Bakteriler tarafından salınan lipopolisakkaritler (LPS) ve diğer mikrobiyal ürünler, periapikal dokularda inflamasyonu tetikleyerek ağrıyı artırabilir(Machado vd., 2021).

3.4. Hasta Kaynaklı Faktörler

Hastaya bağlı faktörler, postoperatif ağrının şiddetini ve süresini etkileyebilir.

1. Bireysel Ağrı Toleransı:

- Hastanın genetik yatkınlığı ve ağrı algısı, postoperatif ağrının şiddetini etkileyebilir. Ağrı toleransı kişiden kişiye değişir ve bazı hastalar daha fazla ağrı hissedebilir(Karamifar vd., 2020).

2. Sistemik Hastalıklar:

- Diyabet, bağışıklık sistemi zayıflığı gibi durumlar, enfeksiyonun kontrol altına alınmasını zorlaştırabilir ve inflamasyonun şiddetini artırabilir(Karamifar vd., 2020).

3. Psikolojik Faktörler:

- Stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörler, ağrı algısını değiştirebilir. Stresli hastalarda ağrı daha şiddetli hissedilebilir(Gambarini vd., 2013).

4. Postoperatif Ağrının Patofizyolojik Mekanizmaları

Endodontik postoperatif ağrının anlaşılmasında patofizyolojik mekanizmalar önemli bir rol oynar. Bu süreç, sinir uçlarının aktivasyonu, inflamatuvar yanıt ve merkezi sinir sistemi düzeyindeki değişikliklerle ilişkilidir. Postoperatif ağrının yoğunluğu ve süresi, periferik ve merkezi sensitizasyon mekanizmalarının etkileşimi ile belirlenir. Aşağıda, bu mekanizmalar ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır (Di Spirito vd., 2022).

4.1. Periferik Sensitizasyon

Periferik sensitizasyon, periferik sinir uçlarının inflamatuvar mediatörler ve çevresel faktörler nedeniyle artan duyarlılığına işaret eder. Bu durum, postoperatif ağrının başlangıcında önemli bir rol oynar(Logan, Lutgendorf, Kirchner, Rivera, & Lubaroff, 2001).

1. **İnflamatuvar Mediatörlerin Rolü:** Periapikal inflamasyon sırasında salınan prostaglandinler, bradikinin, histamin ve sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α) nosiseptörlerin (ağrı reseptörleri) aktivitesini artırır 4Özellikle prostaglandinler, COX-2 enzim yolu üzerinden üretilir ve ağrı hissini şiddetlendirir(Niazi & Bakhsh, 2022).
2. **Sinir Uçlarının Aktivasyonu:** Periapikal dokularda bulunan serbest sinir uçları, kimyasal iritanlar (örneğin, sodyum hipoklorit) ve mekanik travmalarla aktive olabilir. Bu aktivasyon, A-delta ve C tipi sinir lifleri üzerinden ağrının iletilmesine yol açar:
 - **A-delta Lifleri:** Keskin ve kısa süreli ağrıları iletir.
 - **C Lifleri:** Yanıcı ve sürekli ağrı algısından sorumludur(Sipavičiūtė & Manelienė, 2014).
3. **Lokal Asidoz:** Enflamasyon sırasında dokularda oksijen tüketimi artar ve hipoksi meydana gelir. Bu durum lokal asidoz (düşük pH) ile

sonuçlanır. Düşük pH, TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) gibi asidik duyarlı iyon kanallarını aktive ederek nosiseptörlerin daha duyarlı hale gelmesine neden olur (Falatah vd., t.y.-a).

4. **Nöroinflamasyonun Rolü:** Periferik sinirlerdeki inflamasyon, lokal immün yanıtların tetiklenmesiyle daha da artabilir. Periferik inflamasyonun zamanla merkezi sinir sistemine yansımaları, ağrının şiddetlenmesine neden olabilir. Bu durum, uzun vadede kronik ağrıya yol açabilir (Yu & Abbott, 2018).

4.2. Merkezi Sensitizasyon

Merkezi sensitizasyon, spinal kordun dorsal boynuzundaki sinir yollarında ağrı sinyallerinin abartılı şekilde işlenmesini ifade eder. Bu mekanizma, postoperatif ağrının şiddetlenmesinde ve uzamasında önemli bir rol oynar.

1. **Nörotransmitterlerin Salınımı:** Periferik sinirlerden gelen sürekli ağrı sinyalleri, spinal kordda glutamat ve substans P gibi nörotransmitterlerin salınımını artırır. Bu nörotransmitterler, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini aktive ederek ağrı yollarında uzun süreli duyarlılığa yol açar (Logan vd., 2001).
2. **Hiperaljezi ve Allodini:**
 - **Hiperaljezi:** Normalde ağrılı olan uyaranlara karşı artmış ağrı yanıtıdır. Örneğin, çiğneme sırasında hissedilen yoğun ağrı (Sipavičiūtė & Manelienė, 2014).
 - **Allodini:** Normalde ağrı oluşturmeyen uyaranlara (örneğin, hafif bir dokunma) ağrı yanıtı verilmesidir (Logan vd., 2001).
3. **Sinir Plastisitesi:** Merkezi sensitizasyon, sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak ağrı sinyallerinin abartılı şekilde algılanmasına neden olur. Bu durum, kalıcı ağrının en önemli nedenlerinden biridir (Yu & Abbott, 2018).

4. Lokal ve Merkezi Sensitizasyonun Etkileşimi:

Periferik hassasiyet ve merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşim, ağrı sürecinde sinyallerin daha uzun süre boyunca abartılı bir şekilde algılanmasına yol açabilir. Bu mekanizmaların birleşimi, postoperatif ağrının yönetilmesinde zorluk yaratabilir (Yu & Abbott, 2018).

4.3. Kimyasal ve Biyokimyasal Mekanizmalar

Kimyasal ve biyokimyasal mekanizmalar, inflamasyon ve ağrı arasındaki bağlantıyı açıklar. Kök kanal tedavisi sırasında periapikal dokulara yayılan kimyasallar, ağrıyı artıran bir dizi mekanizmayı tetikler (Logan vd., 2001).

1. Prostaglandinler ve Bradikinin:

- **Prostaglandinler:** Sinir uçlarının duyarlılığını artırarak ağrı sinyallerinin daha kolay tetiklenmesine neden olur (Yu & Abbott, 2018).
- **Bradikinin:** Kan damarlarını genişleterek inflamasyonu destekler ve ağrıyı artırır (Di Spirito vd., 2022).

2. Nöropeptitlerin Rolü:

- **Substans P:** Sinir uçlarının duyarlılığını artırır ve inflamasyonu şiddetlendirir. Ayrıca damar geçirgenliğini artırarak ödem oluşumuna yol açar (Sipavičiūtė & Manelienė, 2014).
- **CGRP (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid):** Periapikal dokularda vazodilatasyona neden olarak inflamasyonu artırır ve ağrıyı şiddetlendirir (Logan vd., 2001).

3. Serbest Radikaller:

Tedavi sırasında oluşan oksidatif stres, serbest radikallerin birikmesine yol açar. Bu moleküller, dokulara zarar vererek inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve ağrı algısını artırır (Yu & Abbott, 2018).

4.4. Nöroimmün Etkileşimler

Kök kanal tedavisi sonrası periapikal dokularda aktive olan bağışıklık hücreleri (örneğin, makrofajlar ve mast hücreleri), inflamasyon ve ağrı arasındaki bağlantıyı güçlendiren kimyasallar salgılar (Logan vd., 2001).

- **Mast Hücreleri:** Histamin salınımını artırarak ağrının şiddetlenmesine yol açar.(Di Spirito vd., 2022)
- **Makrofajlar:** Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler (IL-1 β , IL-6, TNF- α), bu da inflamasyon ve ağrının devamlılığını sağlar (Di Spirito vd., 2022).

5. Risk Faktörleri

Postoperatif ağrının şiddeti ve süresi, çeşitli risk faktörleri tarafından belirlenir. Bu faktörler, tedavi öncesi (preoperatif), tedavi sırası (operatif) ve tedavi sonrası (postoperatif) olmak üzere üç ana kategoriye ayrılabilir. Risk faktörlerinin iyi anlaşılması, ağrı oluşumunun önlenmesi ve etkili yönetimi için kritik öneme sahiptir (Siqueira & Rôças, 2022).

5.1. Preoperatif Risk Faktörleri

Preoperatif dönemde var olan klinik durumlar, postoperatif ağrı gelişimini önemli ölçüde etkileyebilir.(Di Spirito vd., 2022)

1. **Semptomatik Apikal Periodontitis:** Apikal periodontitisin varlığı, periapikal dokularda inflamasyonun zaten mevcut olduğunu gösterir ve bu durum tedavi sırasında daha fazla tahriş riski doğurur. Çalışmalar, semptomatik apikal periodontitisin postoperatif ağrı prevalansını %60'a kadar artırabileceğini göstermektedir (Di Spirito vd., 2022).
2. **Büyük Periapikal Lezyonlar:** Geniş lezyonlar, kök kanal sistemindeki enfeksiyonun kronikleştiğini ve bakteriyel yükün fazla olduğunu gösterir. Bu durum, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve ağrı gelişiminin tetiklenmesine yol açabilir (Pasqualini vd., 2012).
3. **Preoperatif Ağrının Şiddeti:** Tedavi öncesinde şiddetli ağrı bildiren hastalar, postoperatif dönemde daha yüksek ağrı prevalansı gösterir. Bu

durum, merkezi sensitizasyon mekanizmalarının aktif hale gelmesiyle ilişkilendirilir (Nair, 2004).

4. **Hasta Yaşı ve Genel Durum:** Yaşlı hastalar, postoperatif ağrıya karşı daha duyarlı olabilirler. Ayrıca, sistemik hastalıkları olan hastaların iyileşme süreçleri daha uzun olabilir, bu da ağrı süresinin uzamasına neden olabilir (Sipavičiūtė & Manelienė, 2014).

5.2. Operatif Risk Faktörleri

Kök kanal tedavisi sırasında uygulanan tekniklerin doğru bir şekilde uygulanmaması, postoperatif ağrı gelişimini tetikleyebilir (Siqueira & Rôças, 2022).

1. **Kanal Uzunluğunun Yanlış Belirlenmesi:** Tedavi sırasında kök kanal uzunluğunun doğru belirlenmemesi, aletlerin veya dolgu materyallerinin kök ucunu aşmasına neden olabilir. Bu durum, periapikal dokularda travmaya yol açar ve inflamasyonu artırır (Siqueira & Rôças, 2022).
2. **Kimyasal İrritasyon:** Sodyum hipoklorit gibi irrigasyon solüsyonlarının periapikal bölgeye taşması, dokularda kimyasal hasara yol açabilir ve ağrıyı artırabilir (Siqueira & Rôças, 2022).
3. **Aşırı Dolgu Materyali Kullanımı:** Dolgu materyalinin kök ucunu aşarak periapikal dokulara ulaşması, sinir uçlarını tahriş eder ve inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur (Siqueira & Rôças, 2022).
4. **İnflamatuvar Yanıtın Şiddeti:** Endodontik tedavi sırasında uygulanan tekniklerin, özellikle kanal genişletme işlemleri sırasında, inflamasyonun şiddetini artırabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bunun önlenmesi için daha hassas teknikler ve uygun çap belirleme stratejileri kullanılmalıdır (Yu & Abbott, 2018).

5.3. Postoperatif Risk Faktörleri

Tedavi sonrası dönemdeki faktörler de postoperatif ağrının şiddetini ve süresini etkileyebilir.

1. **Mikrobiyal Persistans:** Kanal sistemi içinde kalan bakteriler, postoperatif enfeksiyonun ana nedenlerinden biridir. Bu durum

inflamatuvar yanıtın devam etmesine yol açarak ağrıyı artırabilir(Pasqualini vd., 2012).

2. Hasta Kaynaklı Faktörler:

- **Genetik Yatkınlık:** Ağrı duyarlılığı genetik faktörlerden etkilenebilir.
- **Psikolojik Durum:** Stres ve anksiyete, ağrı algısını artırabilir.
- **Sistemik Hastalıklar:** Diyabet veya bağışıklık sistemi bozuklukları, inflamasyonun kontrol altına alınmasını zorlaştırabilir ve postoperatif ağrıyı artırabilir.
- **Ağrıya Yatkınlık:** Hastaların ağrıya karşı kişisel yatkınlıkları, psikolojik durumlarına ve genetik faktörlerine bağlı olarak değişebilir. Örneğin, genetik olarak daha hassas ağrı algısına sahip bireylerde postoperatif ağrı daha şiddetli olabilir(Sadaf & Ahmad, 2014b).

6. Postoperatif Ağrının Yönetimi

Postoperatif ağrının etkin bir şekilde yönetimi, hasta konforunu artırmak ve tedavi başarısını sağlamak açısından son derece önemlidir. Bu süreç, farmakolojik tedavi, operatif iyileştirmeler ve hasta eğitimi olmak üzere üç temel yaklaşıma dayanmaktadır(Di Spirito vd., 2022).

6.1. Farmakolojik Tedavi

Postoperatif ağrının farmakolojik yönetimi, inflamasyonu azaltmayı ve ağrı algısını kontrol altına almayı hedefler(Yu & Abbott, 2018).

1. **Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler):** NSAID'ler, COX-2 enzimi inhibisyonu yoluyla prostaglandin üretimini azaltarak inflamasyonu kontrol altına alır. İbuprofen ve naproksen bu grupta yaygın olarak kullanılan ilaçlardır(Gambarini vd., 2013).
2. **Parasetamol:** NSAID'lere alternatif olarak kullanılan parasetamol, özellikle mide rahatsızlığı olan hastalarda tercih edilir. Merkezi sinir sistemi üzerinden etkili olarak ağrı algısını azaltır(Pasqualini vd., 2012).

3. **Kortikosteroidler:** Şiddetli inflamasyon durumlarında kortikosteroidler, inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltarak ağrıyı hızlı bir şekilde hafifletir. Deksametazon en sık tercih edilen ajanlardan biridir (Siqueira & Rôças, 2022).
4. **Antibiyotikler:** Postoperatif enfeksiyon belirtileri (ateş, şişlik) olan hastalarda antibiyotik kullanımı önerilir. Amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu genellikle tercih edilir(Falatah vd., t.y.-b).
5. **Ağrı Yönetiminde Multimodal Yaklaşımlar:** Farmakolojik tedavi tek başına yeterli olmayabilir. Ağrının şiddetini yönetmek için çeşitli ilaç sınıflarının kombinasyonu (NSAID'ler, analjezikler, lokal anestezipler) kullanılabilir. Multimodal yaklaşımlar, ilaçların etkisini artırabilir ve yan etkileri azaltabilir(Yu & Abbott, 2018).

6.2. Operatif Tekniklerin İyileştirilmesi

Postoperatif ağrı yönetiminde operatif süreçlerin iyileştirilmesi de büyük rol oynar(Gambarini vd., 2013).

1. **Kanal Uzunluğunun Doğru Belirlenmesi:** Elektronik apex locator cihazlarının kullanımı, kök ucunun doğru şekilde belirlenmesine yardımcı olur ve alet taşması riskini azaltır(Pasqualini vd., 2012).
2. **Yeterli İrigasyon:** Kanal temizliği sırasında sodyum hipoklorit, EDTA ve klorheksidin kombinasyonu, bakteriyel yükü azaltmak için etkili bir yaklaşımdır(Siqueira & Rôças, 2022).
3. **Aşırı Dolgunun Önlenmesi:** Dolgu materyalinin kök ucundan taşmaması için dikkatli bir teknik uygulanmalıdır. Fazla materyal, periapikal inflamasyonu şiddetlendirebilir(Falatah vd., t.y.-a).
4. **Dijital ve Dijital Olmayan Yöntemlerin Kullanımı:** Kanal uzunluğunun doğru belirlenmesi için dijital apex locator'lar oldukça etkili olsa da, klinik ortamda manuel kontrol yöntemlerinin de önemli

olduğu unutulmamalıdır. Bu iki yöntemin kombinasyonu, tedavi başarısını artırabilir(Nekoofar, Ghandi, Hayes, & Dummer, 2006).

6.3. Hasta Eğitimi ve Takip

Tedavi sonrası hasta eğitimi, ağrı yönetiminde önemli bir rol oynar(Di Spirito vd., 2022).

1. Hastanın Bilgilendirilmesi:

- Postoperatif dönemde hafif ağrının normal olduğu ve genellikle birkaç gün içinde geçeceği hastaya açıklanmalıdır.
- İlaçların düzenli kullanımı konusunda hastalar bilgilendirilmelidir(Yu & Abbott, 2018).

2. Takip ve İzleme:Persistan ağrı durumunda, hastaların periyodik olarak kontrol edilmesi ve gerekli durumlarda tedavi protokolünün revize edilmesi önerilir(Gambarini vd., 2013).

3. Ağrı Yönetimi Eğitimleri: Postoperatif dönemde hastaların ilaçları doğru kullanmalarını sağlamak için onları bilgilendirmek önemlidir. Bunun yanı sıra, hastaların postoperatif ağrıyı ne zaman normal saymaları gerektiğini ve ne zaman profesyonel yardım almaları gerektiğini de açıklamak gerekir(Pasqualini vd., 2012).

7. Önleyici Stratejiler

Endodontik postoperatif ağrıyı önlemek, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve tedavi başarısını yükseltmek için kritik bir yaklaşımdır. Önleyici stratejiler, hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında alınan önlemleri içerir. Bu stratejiler, risk faktörlerini minimize ederek ağrının sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedefler(Di Spirito vd., 2022).

7.1. Preoperatif Önlemler

Preoperatif dönemde alınacak önlemler, postoperatif ağrı riskini azaltmada önemli rol oynar.

1. Hastanın Durumunun Değerlendirilmesi:

- Hastanın klinik geçmişinin detaylı şekilde incelenmesi, potansiyel risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olur.
- Semptomatik apikal periodontitis veya geniş periapikal lezyon gibi durumlar tedavi öncesinde değerlendirilerek uygun planlama yapılmalıdır.

2. Preoperatif Farmakolojik Hazırlık:

- Tedavi öncesinde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAID) kullanımı, inflamasyonun azaltılmasına ve postoperatif ağrı şiddetinin düşürülmesine yardımcı olabilir.
- Şiddetli vakalarda düşük doz kortikosteroidler, inflamasyonun başlangıç evresini baskılayabilir.

3. Preoperatif Psikolojik Hazırlık:

- Stres ve anksiyete, postoperatif ağrı algısını artırabilir. Bu nedenle, hastaların tedaviye psikolojik olarak hazırlanması, ağrı algılarını yönetmede önemli bir strateji olabilir (Alı vd., 2016).

7.2. Operatif Önlemler

Operatif süreçte alınacak önlemler, postoperatif ağrı gelişimini engellemeye yardımcı olur.

1. Kanal Uzunluğunun Doğru Belirlenmesi:

- Elektronik apex locator cihazlarının kullanımı, kök kanal uzunluğunu doğru şekilde belirleyerek alet veya dolgu materyali taşmasını önler.

2. Sterilizasyon ve İrigasyon Teknikleri:

- Kanal temizliği sırasında etkili irrigasyon, kök kanallarındaki bakteriyel yükün azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Sodyum hipoklorit ve EDTA gibi solüsyonlar kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

- Lazer destekli irrigasyon, kök kanal sistemi içinde daha derin bir temizlik sağlayarak enfeksiyon riskini azaltabilir.

3. Minimal Travmatik Teknikler:

- Aşırı dolgu materyali kullanılmamalıdır. Materyalin periapikal dokulara taşması, inflamasyonun artmasına ve ağrının şiddetlenmesine neden olabilir.
- Kanal şekillendirilmesi sırasında fazla basınç uygulanmamalı, özellikle dar ve kavisli kanallarda dikkatli olunmalıdır.

4. Minimal İnvaziv Teknikler ve Teknolojik Yöntemler:

- Kanal açma işlemlerinde dijital görüntüleme ve lazer teknolojilerinin kullanımı, daha hassas ve kontrollü bir tedavi süreci sağlar. Bu tür teknikler, tedavi sırasında uygulanan travmayı azaltır(AlRahabi, 2017).

7.3. Postoperatif Dönem için Öneriler

Tedavi sonrası dönemde ağrının kontrol edilmesi için bazı önemli öneriler bulunmaktadır.

1. Farmakolojik Yönetim:

- Tedavi sonrası ağrı yönetimi için NSAID'ler düzenli aralıklarla reçete edilmelidir.
- Persistan ağrı durumunda, şiddetli inflamasyonu kontrol etmek için kısa süreli kortikosteroid kullanımı önerilebilir(Tsisis, Fuss, Lin, Tilinger, & Peled, 2003; Vadivelu vd., 2014).

2. Hastanın Bilgilendirilmesi:

- Hastalar, postoperatif dönemde hafif ağrının normal bir süreç olduğunu anlamalıdır.
- Verilen ilaçların düzenli alınması ve aşırı ağrı durumunda diş hekimine başvurulması gerektiği açıklanmalıdır(Nunes, Delbem, Gomes, Lemos, & Pellizzer, 2021).

3. Alternatif Tedavi Yöntemleri:

- Fiziksel tedavi, masaj veya soğuk kompres uygulamaları gibi non-farmakolojik yöntemler de postoperatif ağrının yönetilmesinde yardımcı olabilir(Nunes vd., 2021).

8. Sonuç

Endodontik postoperatif ağrı, kök kanal tedavisinin doğal bir komplikasyonu olarak kabul edilebilir. Ancak uygun önlemler ve yönetim stratejileri ile bu durumun sıklığı ve şiddeti önemli ölçüde azaltılabilir. Çoğu vakada postoperatif ağrı, hafif veya orta şiddetlidir ve genellikle kısa süreli bir dönemi kapsar. Bununla birlikte, preoperatif semptomatik vakalar veya tedavi sırasında teknik komplikasyonlar yaşanan durumlarda ağrı daha yoğun ve uzun süreli olabilir.

- **Risk Faktörlerinin Önemi:** Postoperatif ağrı risk faktörlerinin anlaşılması, tedavi sırasında alınacak önlemlerin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Özellikle semptomatik apikal periodontitis veya büyük periapikal lezyonların varlığı durumunda, ağrı riskinin yüksek olduğu bilinmelidir.
- **Operatif Tekniklerin Hassasiyeti:** Kanal uzunluğunun doğru belirlenmesi, uygun sterilizasyon protokollerinin uygulanması ve minimal invaziv tekniklerin kullanılması, ağrıyı azaltmak için gereklidir.
- **Hasta İletişimi ve Eğitimi:** Hastaların postoperatif süreç hakkında bilgilendirilmesi, tedavi sonrası memnuniyetin artırılmasında ve ağrının psikolojik etkilerinin azaltılmasında etkili bir yöntemdir. Ağrının normal bir süreç olduğu ve genellikle birkaç gün içinde hafiflediği hastalara açıklanmalıdır.

Sonuç olarak, postoperatif ağrının önlenmesi ve etkili bir şekilde yönetilmesi, hem hasta memnuniyetini artırır hem de endodontik tedavi başarı oranlarını yükseltir. Bu nedenle, her vakada bireyselleştirilmiş tedavi planları ve önlemler uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Alí, A., Olivieri, J. G., Duran-Sindreu, F., Abella, F., Roig, M., & García-Font, M. (2016). Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study. *Journal of Dentistry*, 45, 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.12.002>
- AlRahabi, M. K. (2017). Predictors, prevention, and management of postoperative pain associated with nonsurgical root canal treatment: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 12(5), 376-384. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.03.004>
- Di Spirito, F., Scelza, G., Fornara, R., Giordano, F., Rosa, D., & Amato, A. (2022). Post-Operative Endodontic Pain Management: An Overview of Systematic Reviews on Post-Operatively Administered Oral Medications and Integrated Evidence-Based Clinical Recommendations. *Healthcare*, 10(5), 760. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050760>
- Falatah, A. M., Almalki, R. S., Al-Qahtani, A. S., Aljumaah, B. O., Almihtar, W. K., & Almutairi, A. S. (t.y.-a). Comprehensive Strategies in Endodontic Pain Management: An Integrative Narrative Review. *Cureus*, 15(12), e50371. <https://doi.org/10.7759/cureus.50371>
- Falatah, A. M., Almalki, R. S., Al-Qahtani, A. S., Aljumaah, B. O., Almihtar, W. K., & Almutairi, A. S. (t.y.-b). Comprehensive Strategies in Endodontic Pain Management: An Integrative Narrative Review. *Cureus*, 15(12), e50371. <https://doi.org/10.7759/cureus.50371>
- Gambarini, G., Testarelli, L., De Luca, M., Milana, V., Plotino, G., Grande, N. M., ... Sannino, G. (2013). The influence of three different instrumentation techniques on the incidence of postoperative pain after endodontic treatment. *Annali Di Stomatologia*, 4(1), 152-155. <https://doi.org/10.11138/ads.0152>
- 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 & Bioallied Sciences*, 16(Suppl 2), S1711-S1715. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1085_23
- Karamifar, K., Tondari, A., & Saghiri, M. A. (2020). Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *European Endodontic Journal*, 5(2), 54-67. <https://doi.org/10.14744/eej.2020.42714>
- Lalanirina, L. G., Andrianjafinoro, T. H., Randriamalala, C. N., Andrianinarivo, G. R., Ratsimandresy, N. N., Ramaroson, J., & Ralaiaimanana, E. F. L. (2024). Pain and coronal-radicular reconstruction: Care-related factors. *Magna Scientia Advanced Research and Reviews*, 10(1), 175-184. <https://doi.org/10.30574/msarr.2024.10.1.0020>

- Logan, H. L., Lutgendorf, S., Kirchner, H. L., Rivera, E. M., & Lubaroff, D. (2001). Pain and immunologic response to root canal treatment and subsequent health outcomes. *Psychosomatic Medicine*, 63(3), 453-462. <https://doi.org/10.1097/00006842-200105000-00015>
- Machado, R., Comparin, D., Ignácio, S. A., & da Silva Neto, U. X. (2021). Postoperative pain after endodontic treatment of necrotic teeth with large intentional foraminal enlargement. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 46(3), e31. <https://doi.org/10.5395/rde.2021.46.e31>
- Nair, P. N. R. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*, 15(6), 348-381. <https://doi.org/10.1177/154411130401500604>
- Nekoofar, M. H., Ghandi, M. M., Hayes, S. J., & Dummer, P. M. H. (2006). The fundamental operating principles of electronic root canal length measurement devices. *International Endodontic Journal*, 39(8), 595-609. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2006.01131.x>
- Niazi, S. A., & Bakhsh, A. (2022). Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Medicina*, 58(7), 931. <https://doi.org/10.3390/medicina58070931>
- Nunes, G. P., Delbem, A. C. B., Gomes, J. M. L., Lemos, C. A. A., & Pellizzer, E. P. (2021). Postoperative pain in endodontic retreatment of one visit versus multiple visits: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Oral Investigations*, 25(2), 455-468. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03767-7>
- Pasqualini, D., Mollo, L., Scotti, N., Cantatore, G., Castellucci, A., Migliaretti, G., & Berutti, E. (2012). Postoperative pain after manual and mechanical glide path: A randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*, 38(1), 32-36. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.09.017>
- Patel, N., Khan, I., Jarad, F., Zavattini, A., Koller, G., Pimentel, T., ... Mannocci, F. (2025). The short-term postoperative pain and impact upon quality of life of pulpotomy and root canal treatment, in teeth with symptoms of irreversible pulpitis: A randomized controlled clinical trial. *International Endodontic Journal*, 58(1), 55-70. <https://doi.org/10.1111/iej.14144>
- Pertek Hatipoğlu, F. (2024). Assessment of Pain Scales Used in Endodontic Postoperative Pain Evaluation: Frequency, Advantages, and Limitations. *Journal of Endodontics and Restorative Dentistry, Ahead of Print*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14510700>
- Rawat, G., Kumar, P., Chugh, V. K., Duraisamy, A. K., Pathak, K., & Sharma, R. (2024). Postoperative pain evaluation in patients undergoing endodontic treatment subsequent to working length determination with and without

- integrated apex locator endomotor: Randomized control trial. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 27(10), 1032-1036. https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_478_24
- Sadaf, D., & Ahmad, M. Z. (2014a). Factors Associated with Postoperative Pain in Endodontic Therapy. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 10(4), 243.
- Sadaf, D., & Ahmad, M. Z. (2014b). Factors associated with postoperative pain in endodontic therapy. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 10(4), 243-247.
- Signor, B., Poli Kopper, P. M., Aspesi, M., Münchow, E. A., & Scarparo, R. K. (2024). Postoperative pain after single-visit root canal treatment or vital pulp therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association* (1939), 155(2), 118-137.e1. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2023.11.008>
- Sipavičiūtė, E., & Manelienė, R. (2014). Pain and flare-up after endodontic treatment procedures. *Stomatologija*, 16(1), 25-30.
- Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *International Endodontic Journal*, 55 Suppl 3, 512-530. <https://doi.org/10.1111/iej.13677>
- Tsesis, I., Fuss, Z., Lin, S., Tilinger, G., & Peled, M. (2003). Analysis of postoperative symptoms following surgical endodontic treatment. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 34(10), 756-760.
- Vadivelu, N., Mitra, S., Schermer, E., Kodumudi, V., Kaye, A. D., & Urman, R. D. (2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: A broader concept. *Local and Regional Anesthesia*, 7, 17-22. <https://doi.org/10.2147/LRA.S62160>
- Yu, C. Y., & Abbott, P. V. (2018). Pulp microenvironment and mechanisms of pain arising from the dental pulp—From an endodontic perspective. *Australian Endodontic Journal*, 44(2), 82-98. <https://doi.org/10.1111/aej.12257>
- Zaneva-Hristova, D., & Borisova-Papancheva, T. (2024). Incidence of Postoperative Flare-Up After Single-Visit and Multi-visit Endodontic Therapy. *Cureus*, 16(4), e57995. <https://doi.org/10.7759/cureus.57995>

BÖLÜM 7

Endodontik Tedavide İrrigasyon Aktivasyon Yöntemleri

Merve Korucu¹ & Oğuz Tavşan²

¹ Araştırma Görevlisi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-4877-4318

² Doktor Öğretim Üyesi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-8030-436X

Giriş

Endodontik tedavi, pulpa ve periradiküler dokuların sağlığını hedefleyen tedaviler bütünüdür. Endodontik tedavinin temelinde yer alan kök kanal tedavisi, vital veya nekrotik pulpa dokusunun, mikroorganizma ve yan ürünlerinin kök kanal sisteminden uzaklaştırılması ve bu sistemin üç boyutlu olarak sızdırmaz bir şekilde doldurulmasını amaçlar. Bu amaçlar doğrultusunda kök kanal sisteminin şekillendirilmesi, temizliği ve üç boyutlu olarak sızdırmaz dolgusunun yapılması endodontik tedavinin başarısını etkileyen temel aşamalardır (Do & Gaudin, 2020; Urban, Donnermeyer, Schäfer, & Bürklein, 2017).

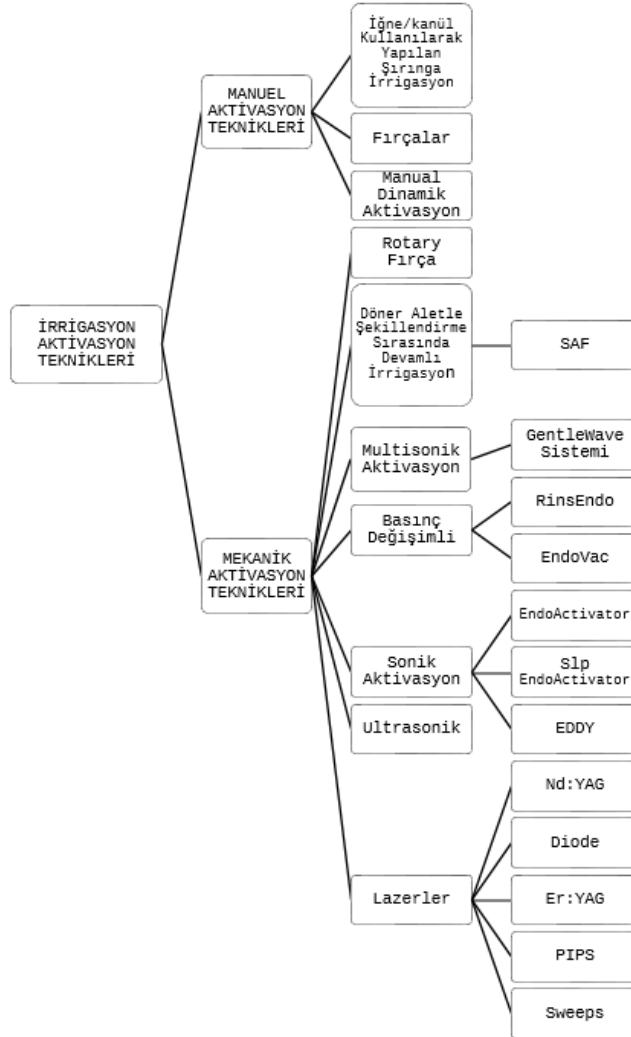
Günümüzde, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle kök kanal sisteminin karmaşık yapısı daha iyi anlaşılmaktadır. Yakın zamana kadar kök kanallarının şekillendirilmesi ve temizlenmesi aşamaları ayrı ayrı ele alınırken, kök kanal sisteminin karmaşık yapısının daha iyi anlaşılmasıyla bu aşamalar günümüzde kök kanal sisteminin hazırlanmasını ifade eden bir bütünün parçaları olarak görülmektedir (Schilder, 1974). Bir bütün olarak temizleme ve şekillendirme işlemlerinin temel hedefleri; enfekte organik ve inorganik dokuları uzaklaştırmak, irrigasyon solüsyonlarının kök kanal sistemi içinde apikal noktaya kadar ulaşması, kök kanal dolgusu için gerekli form ve boşluğu hazırlamaktır (Gulabivala, Patel, Evans, & Ng, 2005).

Kemomekanik şekillendirmenin bir parçası olan mekanik aletlerin kullanımı, pulpanın karmaşık anatomisi gereği henüz istenilen seviyeye ulaşamamıştır. Mekanik aletler ile ulaşılamayan bölgelerin temizliği ve dezenfeksiyonu için irrigasyon protokolü büyük önem arz etmektedir (Urban et al., 2017). İrrigasyon, kimyasal etkinliğe sahip olduğu gibi mekanik etkinliğe de sahiptir. Kimyasal etkinliği solüsyonların konsantrasyonları, kanal içinde kalma süreleri ve temas alanı gibi birkaç faktöre bağlıdır. Mekanik etkinliği solüsyonların kök kanalları içerisinde optimum akış kuvveti oluşturabilmesiyle doğrudan ilişkilidir. İrrigasyonun temel amaçları;

- Smear tabakasını ortadan kaldırmak
- Biyofilm tabakasını parçalayarak uzaklaştırmak
- Debrisi, organik ve inorganik doku artıklarını uzaklaştırmak
- Kök kanalını kayganlaştırmak
- Kanal içi medikamentleri uzaklaştırmak

İrrigasyon solüsyonlarının kök kanal sistemi içindeki akış, penetrasyon ve türbülansının yanı sıra oluşan kuvvetler bütünü, irrigasyon hidrodinamiğini ifade eder. Bu dinamik, solüsyonların kök kanalına uygulanma biçiminden doğrudan etkilenir. Bu nedenle irrigasyon solüsyonlarının etkinliğinden daha fazla yararlanabilmek için irrigasyon aktivasyonu teknikleri (Tablo 1) geliştirilmektedir (Basrani & Haapasalo, 2012).

Tablo 1. İrrigasyon aktivasyon teknikleri



MANUEL AKTİVASYON TEKNİKLERİ

Şırınga irrigasyonu, fırçalar ve manuel dinamik aktivasyon ile yapılan irrigasyonlar, manuel irrigasyon aktivasyon yöntemleri olarak sınıflandırılmaktadır (Ekim & Erdemir, 2015).

İğne/Kanül Kullanılarak Yapılan Şırınga İrrigasyonu

Geleneksel olarak tercih edilen şırınga irrigasyonu diş hekimleri tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Şırınga irrigasyonunun etkinliği genellikle çalışmalarda sıklıkla göz ardı edilen birkaç faktöre bağlıdır. Apikal üçlüdeki kök kanalının genişliği, iğnelerin apikal uca yakınlığı ve irrigantın akış hızı bu faktörlerdendir (Christos Boutsoukis & Arias-Moliz, 2022). Pasif olarak yerleştirilen şırınga irrigasyonunda sıvı dinamikleri iğne ucunun 1-1,5 mm apikali ile sınırlıdır (C Boutsoukis, Lambrianidis, & Kastrinakis, 2009). Farklı çap ve uzunluklardaki kanüller ile farklı çaptaki kök kanallarına uygun irrigasyon yapılabilir. Uç tasarımları temelde açık ve kapalı uçlu olmak üzere ikiye ayrılır. Kapalı uçlu iğneler, tek veya çok açıklığa sahip yandan perfore iğneleri içerir (Christos Boutsoukis et al., 2010). Kapalı uçlu iğneler, sıkışma olmadan, çalışma boyundan 1 mm kısa şekilde yerleştirilmelidir. Açık uçlu iğneler ise güvenlik nedeniyle 2-3 mm kısa olacak şekilde kök kanalına yerleştirilmelidir. Aşırı eğimli kanallarda metal iğne uçlarının, plastik uçlara kıyasla optimum boya ulaşması her zaman mümkün değildir ve kırılma riskleri vardır (Psimma, Boutsoukis, Kastrinakis, & Vasiliadis, 2013).

Şırınga irrigasyonu yapılırken dikkat edilmesi gerekenler, kullanılan iğne ucunun kök kanalı içerisinde sıkışmasını önlemek ve fazla basınç uygulayarak apikal ekstrüzyona neden olmamaktır. Daha güvenli ve etkili yıkama için yandan perfore kanüller, eğimli kanallarda daha rahat kullanım için esnek kanüller üretilmiştir (Ekim & Erdemir, 2015). Farklı uç tasarımına sahip iğnelerin etkinlikleri araştırılmaktadır. Bir çalışmada, açık uçlu, kapalı uçlu yandan perfore ve plastik yandan perfore iğne uçlarının etkinlikleri vertucci iki sınıfına uygun premolar dişlerde değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda bakteriyel sayılarda azalma görülürken ana kanalda gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Baasch et al., 2024). Şırınga irrigasyonunda sıvı dinamiklerini arttırmak için iğnenin ileri geri hareketler ile kullanılması önerilmektedir.

Fırçalar

İrrigasyon fırçaları, solüsyonun kök kanalı içerisinde aktivasyonu ve kanal duvarlarından pulpal artıkların ve debrisin temizlenmesi amacıyla üretilmişlerdir. Bu amaçla üretilen fırçalara Endobrush (C & S Microinstruments Limited,

Markham, Ontario, Canada) ve NaviTip FX (Ultradent Products Inc, South Jordan, UT) örnek verilebilir (Gu et al., 2009). Aktif fırçalama ve rotasyon hareketiyle kullanılan Endobrush, bükülmüş tellere yerleştirilmiş naylon kıllardan oluşan spiral bir fırçadır. Keir ve ark. yaptığı çalışmada sadece şekillendirme işlemine kıyasla şekillendirme sonrası fırça kullanımının daha etkili olduğu bildirilmiştir. Radyolusent naylon fırça uçlarının kopması durumunda tespit edilemeyeceği unutulmamalıdır (Keir, Senia, & Montgomery, 1990). 30 Gauge’luk iğne etrafına yerleştirilen fırçadan meydana getirilen NaviTip FX, irrigasyon sırasında manuel aktivasyon ile solüsyonların etkinliğini arttırılabilir (ÇAPAR & AYDINBELGE, 2015).

Manuel Dinamik Aktivasyon

Manual dinamik aktivasyon, sınırlı imkanlarla irrigasyon aktivasyonu için kullanılan bir yöntemdir. Irrigasyon solüsyonu, şekillendirilmiş kök kanalına tam uyum sağlayan boyutta bir gutta-perkanın, kök kanalı içerisinde ileri geri hareketlendirilmesi ile aktive edilmiş olur (T. Y. Huang, Gulabivala, & Ng, 2008). McGill ve ark. ve Huang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, manuel dinamik aktivasyonun, otomatik dinamik aktivasyon sistemi olan RinsEndo (Dürr Dental GmbH & Co KG, Bietigheim-Bissingen, Almanya) ve statik irrigasyondan daha etkili olduğu bulunmuştur (Gu et al., 2009). Şırınga irrigasyonu ve manuel dinamik aktivasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kollajen biyo-moleküler filmin her iki grupta da tamamen ortadan kaldırılamadığı ancak manuel dinamik aktivasyon yapılan grupta daha fazla temizlik sağlandığı bildirilmiştir (T. Y. Huang et al., 2008).

MEKANİK AKTİVASYON İRRİGASYON YÖNTEMLERİ

Rotary Fırçalar

Rotary fırça sistemi ilk olarak Ruddle tarafından şekillendirilmiş kök kanallarından debris ve smear tabakasını kaldırmak amacıyla kullanılmıştır. Ruddle tarafından tanıtılan mikro-fırça 2001’de patentinin onaylanmasından bu yana ticari olarak mevcut değildir (Gu et al., 2009). Benzer bir sistem olan CanalBrush (Coltene Whaledent, Langenau, Almanya) polipropilenden üretilmiş esnek bir mikro-fırçadır. Manuel olarak kullanılabileceği gibi 600 rpm’de motorlu el aletiyle daha etkin biçimde kullanılabilir (ÇAPAR & AYDINBELGE, 2015). Taramalı elektron mikroskobu ile yapılan bir çalışmada, CanalBrush kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha temiz kök kanalları bulunmuştur (Kamel & Kataia, 2014). Başka bir çalışmada, ultrasonik aktivasyonla irrigasyon (UAI), Nd:YAG lazer ve CanalBrush ile yapılan aktivasyon smear tabakasını

kaldırma ve smear tabakası oluşturma etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada, en iyi etkinliği ultrasonik sistem göstermiştir. CanalBrush kullanılan grupta smear tabakası oluşumu oranı %23.4, negatif kontrol grubunda ise bu oran %86.6 olarak bulunmuştur (da Costa Lima et al., 2015).

Döner Aletle Şekillendirme Sırasında Devamlı İrrigasyon

Self-adjusting File (SAF)

Minimal invaziv endodonti amacıyla tasarlanan Self-Adjusting File sistemi (SAF; ReDent-Nova, Ra'anana, Israil), tek ege ile şekillendirmeyi tamamlamayı hedefler. Diğer ege sistemlerinden farklı olarak katı metal şafta sahip olmayan SAF, kök kanalına uyum sağlayabilen kafes şeklinde içi boş bir ege tasarımına sahiptir (Metzger, Teperovich, Zary, Cohen, & Hof, 2010). 120-µm kalınlığında nikel-titanyum kafesten oluşur. Tasarım avantajı olarak 1,5-2 mm çapından, # 20 K ile genişletilmiş bir kök kanalına uyum sağlayacak şekilde sıkışabilir (Metzger, Teperovich, Zary, et al., 2010). SAF, döner eğerlerin aksine kök kanalı içerisinde dönmez. Dakikada 3000-5000 titreşim ve 0,4 mm genlikte, içeri-dışarı yönde hareketle, titreşimli el aleti ile kullanılır (H.-C. Kim et al., 2013). Egeleme esnasında sonik enerji ile irrigasyon aktivasyonu yaparken, ileri geri hareketler ile kanal duvarları üzerinde fırçalama etkisi sağladığı iddia edilmektedir (Metzger, Teperovich, Cohen, et al., 2010; Solomonov, 2011).

Multisonik Aktivasyon

GentleWave (GWS)

GentleWave Sistemi (GWS) (Sonendo, Inc, Laguna Hills, CA), Sonendo Inc. tarafından geliştirilen bir dezenfeksiyon cihazıdır. Kök kanal sisteminde irrigasyon solüsyonunun dağılımını sağlamak için sıvı dinamiği ve akustik enerji kullanır (K. H. Kim, Lévesque, Malkhassian, & Basrani, 2024). Üç farklı başlık ile kullanılabilir. Her bir başlık, içerisinde akım saptırıcı olan ‘ses çubuğu’ içerir. Bu ses çubuğu, gazı alınmış solüsyonun akışını, sabit sıvı ile karışacak biçimde saçılmaya dönüştürür. Bu hareket hidrodinamik kavitasyonu destekler, kök kanal sistemi içinde mikro kabarcıkların oluşumuna ve bu kabarcıkların patlamasına neden olur. Kullanılan başlığın ucu pulpa odasına yönlendirilir. Meydana gelen kavitasyon bulutu, kök kanal sistemi içinde yer alan gazı alınmış sıvı boyunca geniş bir ses dalgası spekturumu meydana getirir. Geniş bir frekans aralığında çoklu ses dalga boyları tarafından üretilen enerji anlamına gelen ‘multisonik enerji’ sıvı boyunca tüm kök kanal sistemine dağılır (Haapasalo et al., 2014; Molina, Glickman, Vandrangi, & Khakpour, 2015). Gönderilen sıvı başlık içinde yer alan aspirasyon bölgesi ile tahliye edilir. Böylece irrigasyon solüsyonu

devamlı tazelenir (Vandrange & Basrani, 2015). GentleWave Sistemi'nin irrigasyon aktivasyonuna etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmaktadır. Multisonik aktivasyonun etkinliğinin, çeşitli irrigasyon cihazları ve farklı konsantrasyonlardaki NaOCl ile kullanımının doku çözme üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Yapılan çalışmada multisonik sistemin sıgır kas dokusunu çözme hızı, ultrasonik sistemden 8 kat hızlı olduğu bulunmuştur (Haapasalo et al., 2014). GentleWave ile tedavi edilmiş dişlerde periapikal iyileşmeyi inceleyen bir çalışmada, 12 aylık takipte başarı oranı % 97.7 olarak bildirilmiştir (Sigurdsson, Garland, Le, & Rassoulia, 2018).

Basınç Değişimli

RinsEndo

RinsEndo (Dürr Dental GmbH & Co KG, Bietigheim-Bissingen, Germany) sistemi, irrigasyon solüsyonunu basınç-emme yöntemi ile kök kanal sistemine gönderir. Dakikada 6.2 ml sıvının devir daim olmasını sağlarken solüsyonu (1.6 Hz) aktive eden otomatik, hidrodinamik bir sistemdir (McGill, Gulabivala, Mordan, & Ng, 2008). Braun ve ark. tarafından pulpa dokusunun uzaklaştırılmasında geleneksel şırınga irrigasyonuna göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Braun, Kappes, Krause, & Jepsen, 2005). Başka bir çalışmada, boya işaretli bir solüsyonun kök kanalı dentinine penetrasyon derinliği incelendiğinde RinsEndo sistemi, geleneksel şırınga irrigasyonuna göre daha fazla penetrasyon göstermiştir (Rödig, Hirschle, Zapf, & Hülsman, 2011). Aynı çalışmada RinsEndo sisteminin apikal ekstrüzyon riski daha yüksek bulunmuştur. Düz kök kanallarında oluşturulan yapay oluklardan debris uzaklaştırmada PUI, RinsEndo sisteminden daha başarılı bulunmuştur (Roedig et al., 2010).

EndoVac

EndoVac Sistemi (Discus Dental, Culver City, CA), irrigasyon solüsyonlarının kök kanal sisteminde güvenli bir şekilde dağıtmak amacıyla geliştirilmiştir. Cihaz bir şırınga ve dental koltuğa bağlı yüksek emiş gücüne sahip sıvı tahliyesini sağlayan uçtan oluşmaktadır. Şırınga ile kök kanalına gönderilen sıvı, apikal uçlu seviyesinde negatif basınç yardımıyla emme ucundan boşaltılır. Makro ve mikro kanüllerden meydana gelen cihazda 0,32 çapa sahip mikro kanül ISO standartlarına göre 35 apikal genişletmeye sahip kanalda apikale kadar ulaşabilir (Miller & Baumgartner, 2010). Yapılan bir çalışmada, EndoVac sisteminin apekten 1, 3, 5 ve 8 mm'de EndoActivator (DentsplyMaillefer, Ballaigues, İsviçre) ve PUI gruplarından istatistiksel olarak daha fazla smear

tabakası kaldırdığı bildirilmiştir (Mancini et al., 2013). Kalsiyum hidroksitin kök kanallarından uzaklaştırılmasında, EndoVac apikal üçlüde EndoActivator'den daha etkili bulunurken orta ve koronal üçlüde EndoActivator daha etkili bulunmuştur (Parikh et al., 2019).

Sonik İrrigasyon Aktivasyon Sistemleri

Endodontide sonik aletlerin kullanımı ilk defa 1985 yılında Tronstad ve ark. Tarafından rapor edilmiştir. Tronstad ve ark. tarafından 18 ayda geliştirilen cihaz sayesinde sonik enerji el eğeleri ile birleştirilmiştir (Tronstad, Barnett, Schwartzben, & Frasca, 1985). 1999 yılında ise Jensen ve ark. tarafından sonik enerjinin irrigasyon aktivasyonunda etkinliği ilk defa ortaya konmuştur.

Geliştirilen sistem ve cihazlar arasındaki farklılıklar akış dinamiğini etkileyen çeşitli faktörlere bağlıdır. Akış dinamiği frekans, uç yarıçapı ve genlik ile doğrudan ilişkilidir. Endodontide kullanılan sonik sistemler ultrasonik aletlere kıyasla daha düşük frekansta çalışırlar (1-6 kHz) ve daha düşük kesme stresi oluştururlar (Majina Ahmad, Ford, & Crum, 1987). Yüksek frekansta çalışan metal uçlu ultrasonik sistemler uç kırılmasını önlemek için düşük genlikte çalışırlar. Sonik sistemlerde kullanılan esnek polimer uçlar ise yüksek genlikte çalışırlar (Gu et al., 2009; Index & Leaders). Düşük frekans ve yüksek genlik kavitasyon patlamalarına neden olamamaktadır. Sonik sistemlerde uçların salınım genliği yaklaşık 1.200 µm ve optimum çalışma boyunda 2.550 µm boş alan gerekir. Daha yakın zamanda tanıtılan EDDY'nin salınım genliği 350 µm ve ihtiyaç duyduğu boş alan 900 µm kadardır (Christos Boutsoukis & Arias-Moliz, 2022). Sonik enerji ile çalışan plastik uçlar, çalışma sırasında kök kanal duvarlarına temas ederek smear tabakası oluşumuna neden olabilirler (Kanaan et al., 2020).

EndoActivator

Sonik enerji üreterek çalışan EndoActivator (EA) (DentsplyMaillefer, Ballaigues, İsviçre), irrigasyon aktivasyonunda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. 2007 yılında kullanılmaya başlanan cihaz pille çalışan hafif, kullanımı kolay bir el aletidir. Cihaz 2.000, 6.000 ve 10.000 cpm olmak üzere 3 farklı hızda çalışma moduna sahiptir. Smear tabakasının kaldırılması ve biyofilmin uzaklaştırılması için 10.000 cpm de kullanılması önerilmiştir. Kullanılan uçlar esnek ve güçlü polimer yapıya sahip olup 20,02 /25,04 ve 30, 06 olmak üzere 3 farklı çeşitte üretilmiştir (Bryce, MacBeth, Gulabivala, & Ng, 2018). Esnek uçların kesici olmayan sonlanımları ile ultrasonik metal uçların dezavantajı giderilmeye çalışılmıştır.

EndoActivator sonik sistem kök kanalı içerisinde ileri geri doğrusal salınım hareketi yaparak hidrodinamik akış oluşturmayı hedefler. Tronstad ve ark. tarafından sonik sistemlerin EDTA ile kullanımının daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Tronstad et al., 1985).

EndoActivator'ün etkinliğini değerlendirmek için pek çok çalışma yapılmıştır. EndoActivator'ün farklı güç ayarlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, EndoActivator'le irrigasyonun, kontrol grubu olan manuel şırınga irrigasyonundan daha etkili olduğu, en yüksek güç ve en büyük uç kullanımında etkinliğin daha iyi olduğu gösterilmiştir (Bryce et al., 2018). Kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}[\text{OH}]_2$) uzaklaştırma etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, apikal üçlüde belirgin olmakla birlikte tüm kök kanalında PIPS ve PUI'nun, $\text{Ca}[\text{OH}]_2$ uzaklaştırma yüzdesi EndoActivator ve manuel şırınga aktivasyonu gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. EndoActivator ve manuel şırınga aktivasyonu grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Li et al., 2015). Smear tabakasını uzaklaştırma etkinliğini araştıran bir çalışmada EndoActivator'ün orta ve koronal üçlüde PUI'den daha fazla smear tabakası uzaklaştırdığı görülmüştür (Mancini et al., 2013). Ada ve ark. tarafından enfekte kök kanallarında yapılan bir çalışmada irrigasyon aktivasyon yöntemlerinin apikalden debris taşıması üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada en az debris taşıran yöntem PUI bulunurken, en çok debris taşıması EndoActivator'le sonik aktivasyon yöntemi olduğu bildirilmiştir (Ada et al., 2023).

SmartLite Pro (SLP) EndoActivator

SmartLite Pro (SLP) EndoActivator, EndoActivator'ün yeni geliştirilmiş versiyonudur. SLP EndoActivator birinci nesil EndoActivator'den farklı olarak ileri geri salınım hareketi yerine rastgele eliptik salınım yapar. Bu eliptik salınım hareketi ile 3D temizlik ve dezenfeksiyonun daha etkili yapılabildiği öne sürülmektedir. Yeni nesil EndoActivator'ün bir diğer farklılığı 18.000 cpm'e varan daha yüksek frekanslarda çalışmasıdır. Benzer şekilde 3 farklı hız ayarına sahiptir. Kullanım yerine göre çalışma hızı 3.000 cpm'e kadar düşürülebilir. Tıbbi sınıf polimerden üretilen esnek uçlar 20,02 ve 25,04 olmak üzere iki çeşittir. Yeni sisteme ait uçlar daha iyi temizlik için paralelkenar şekilli kesit alanına sahiptir (Index & Leaders; Ruddle, 2007). EndoActivatorler için kullanılan uçlar tek kullanımlıktır ve sterilizasyon sonrası tekrar kullanımı önerilmez. Kullanım protokolü olarak çalışma boyundan 2 mm kısa olacak şekilde konumlandırılıp ileri geri hareketler ile kullanımı önerilmektedir.

EDDY

EDDY (EDDY; VDW, Munich, Almanya), sonik sistem ile çalışan poliamiddan üretilmiş özel tasarım uçlardır. Airscaler ile 5000 Hz'den 6000 Hz'e kadar yüksek frekansta çalışan EDDY uçları 3 boyutlu salınım hareketi ile irrigasyon aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu üç boyutlu salınım hareketi ile ultrasoniklerin temizleme etkisini oluşturan akustik akış ve kavitasyon fenomenlerini meydana getirdiği öne sürülmektedir. Poliamid uçlar esnek ve güçlü yapıya sahiptir. Bu özellikleri ile ultrasonik metal uçlar gibi kırılma riskleri yoktur (Chu, Feng, Zhou, Xu, & Zeng, 2023; Urban et al., 2017).

Bir sistematik inceleme ve metanaliz çalışmasında, EDDY ve ultrasonik aktivasyon etkinliğini karşılaştıran 19 makale incelenmiştir. Yapılan incelemede iki sistem arasındaki sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür (Chu et al., 2023). EDDY'nin antibakteriyel etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, EDDY'nin PUI'ye göre daha iyi ya da benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Neuhaus, Liebi, Stauffacher, Eick, & Lussi, 2016). Başka bir çalışmada, EDDY'nin kök kanalları içerisinden antibiyotik pat uzaklaştırma etkinliğinin XP-endo Finisher (XPF) (FKG Dentaire SA, La Chaux-de-Fonds, İsviçre) ve PUI'den yüksek olduğu görülmüştür (Donnermeyer, Wyrsh, Bürklein, & Schäfer, 2019).

Ultrasonik İrrigasyon Aktivasyonu

Ultrasonik sistemler diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanılmaktadır. Ultrasonik sistemlerin endodontide kullanımı ilk defa 1957 yılında Richman tarafından tanıtılmıştır (MJ, 1957). 1976 yılında Martin tarafından ultrasoniklerin in vitro dezenfeksiyon etkisi gösterilmiştir. Martin'in yaptığı çalışmaya göre ultrasoniklerin ve sodyum hipokloritin birlikte kullanımı tek başlarına kullanımlarına göre daha etkin dezenfeksiyon sağlamıştır (Martin, 1976). O tarihten bu yana ultrasoniklerin endodontide kullanımı gelişmekte ve etkinlikleri araştırılmaya devam edilmektedir.

Ultrasonik enerjinin yarattığı fiziksel etkileri bilmek nasıl çalıştığını anlayabilmek için önemlidir. Ultrasonik enerji; ısı, titreşim, kavitasyon oluşumu, akustik mikro akış ve radyasyon olmak üzere fiziksel etkilere sahiptir. Ultrasonik uçların salınımı sonucu ege etrafında oluşan girdap benzeri akış, akustik akışı üretir. Kavitasyon oluşumu ise akustik akış içinde salınmakta olan gaz dolu kabarcıklardan meydana gelir. Bu mikroskobik kabarcıklarda önce çökme ardından patlama meydana gelir. Bu olay sonucunda bölgesel basınç ve ısı ortaya çıkar. Kök kanalı duvarına yerleşmiş smear tabakasının bu etki sayesinde parçalandığı iddia edilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada kavitasyonun

etkilerinin kullanılan ultrasonik uca sadece 0,5 mm yakın alanlarda olduğu gösterilmiştir (Park, 2013). Endodontide kullanılan ultrasonik cihazlar 25.000 Hz. frekansta titreşimler üretmektedir. Bu değer sonik cihazların ürettiği frekanstan oldukça yüksektir. Ultrasonik sistemler yüksek frekans ve düşük salınım genliğine (~50–80 µm) sahiptir (Retsas & Boutsoukis, 2019). Ultrasonik enerjinin irrigantların sıcaklığını 10 °C kadar arttırdığı görülmüştür. Ancak sodyum hipoklorit ile yapılan bir çalışmada sıcaklık artışının sodyum hipokloritin reaksiyon hızını arttırmaya yetmediği bildirilmiştir. (Macedo, Verhaagen, Wesselink, Versluis, & Van Der Sluis, 2014).

Pasif ultrasonik irrigasyon (PUI) terimi, ilk olarak Weller ve ark. tarafından öne sürülmüştür; PUI, enstrümantasyon tamamlandıktan sonra kanal içine gönderilmiş solüsyonun ultrasonik olarak aktive edilmesini ifade eder (Majina Ahmad et al., 1987). Pasif terimi ultrasonik uç ile dentinde herhangi bir kesme işlemi yapılmadığını, irrigantın aktivasyon aralarında şırınga ile tazelendiğini anlatır (Weller, Brady, & Bernier, 1980). Ultrasonik irrigasyon aynı zamanda devamlı olarak da uygulanabilir. Sürekli irrigant akışını sağlamak ve eş zamanlı ultrasonik aktivasyon yapılabilmek üzere cihazlar tasarlanmıştır. ProUltra PiezoFlow (Dentsply Sirona, Charlotte, NC) bu cihazlardan biridir. PUI ve sürekli ultrasonik irrigasyonun etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada debris uzaklaştırma etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür (Lucas van der Sluis, Wu, & Wesselink, 2009).

Sodyum hipokloritin ekstrüzyon miktarının değerlendirildiği bir in vitro çalışmada sürekli ultrasonik irrigasyonda oluşan ekstrüzyonun, yandan delikli iğne, negatif basınçlı aspirasyon ve pasif ultrasonik irrigasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. İmmatur apeks ve perforasyona sahip dişlerde bu uçların kullanımında daha dikkatli olunmalıdır (Park, 2013). Şırınga irrigasyonu, PUI ve XP-endo Finisher ile irrigasyon aktivasyonunda debris taşmasını inceleyen bir çalışmada, PUI kullanılan grupta diğer yöntemlere göre daha fazla debris taşıdığı görülmüştür (Gawdat & El Asfour, 2016). Başka bir çalışmada ise şırınga irrigasyonu, manual dinamik aktivasyon, PUI ve XP-endo Finisher debris taşıma etkileri açısından incelenmiş; debris taşması en az şırınga irrigasyonu grubunda görülürken diğer gruplar arasında bir fark görülmemiştir (Hizarci, Koçak, Sağlam, & Koçak, 2019).

Ultrasonik cihazların etkinliğini farklı irrigasyon aktivasyon cihazlarıyla kıyaslayan birçok çalışma yapılmıştır. Düz kök kanallarında PUI'nin EDDY ve manuel irrigasyon ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, smear tabakası uzaklaştırma etkinlikleri açısından PUI ve EDDY'nin, manuel irrigasyondan daha etkili

olduğu; PUI ve EDDY arasında ise bir fark görülmediği sonucuna varılmıştır (Urban et al., 2017). PUI'nin kök kanal dolgusunun sızdırmazlığına etkisinin incelendiği bir çalışmada, PUI kullanılan dişlerdeki kök kanal dolgusunun kontrol grubuna göre daha sızdırmaz olduğu görülmüştür (LWM Van Der Sluis, Shemesh, Wu, & Wesselink, 2007).

Güncel olarak kullanılan ultrasonik uçlar paslanmaz çelik, titanyum alaşımları gibi çeşitli metal alaşımlardan üretilirler. Farklı uçların kavisli kanallardaki etkinliğini araştıran bir çalışmada, çalışma boyundan 9 mm yukarıda (eğimli alandan önce) yerleştirilen paslanmaz çelik ve NiTi uçların etkinliği arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Aynı çalışmada kavisli kanalda çalışma boyundan 2 mm yukarıda yerleştirilen NiTi ucun etkinliği daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarında kullanılan ucun hangi materyalden üretildiği değil, ucun çalışma boyuna yakın yerleştirilebilmesinin daha önemli olduğu vurgulanmıştır (Oh, Ku, Kim, Shin, & Jung, 2020). Ancak çalışmada paslanmaz çelik uçlar, eğimin alt kısmında kullanılmak üzere, kırılma ve ön büküm verme zorluğu nedeniyle tercih edilmemiştir. Ultrasonik aletler, kullanım sırasında kırılma riski taşıyabilir ve bu kırılmanın ana nedeni, sürekli salınım nedeniyle meydana gelen döngüsel yorulmadır. Bu nedenle, aletlerin geliştirilmesi sürecinde yüksek döngüsel yorulma direnci göstermesi önemlidir (Majinah Ahmad & Roy, 1994). Bu direnci arttırmak amacıyla R-fazlı Ni-Ti aletler üretilmiştir.

Lazerler

1960 yılında Maiman tarafından geliştirilen ruby(yakut) lazerlerden sonra diş hekimliği uygulamalarında lazerlerin kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Lazer; görünür ışık, kızılötesi ve morötesi bölgelerde çeşitli frekanslardaki ışığı kromatik bir radyasyona dönüştürür (Kimura, Wilder-Smith, & Matsumoto, 2000). Bu radyasyon yakın mesafeye yönlendirildiğinde sıvı içerisinde optik kavitasyon ve genişleyerek patlayan buhar kabarcıklarına sebep olur (R. Swimberghe, De Clercq, De Moor, & Meire, 2019).

Erbiyum:itriyum-alüminyum-garnet (Er:YAG) lazerler; neodimyum katkıli itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG) lazerler; neodimyum: itriyum-alüminyum-perovskit (Nd:YAP) lazerler; karbondioksit (CO₂) lazerler ve diyet lazerler, diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan lazer türleridir. Endodontik klinik çalışmalarda etkinlikleri değerlendirilen ilk lazerler Nd:YAG ve Diode lazerlerdir. Yakın kızılötesi lazerler olan Nd:YAG ve Diode lazerler mikroorganizmalar üzerinde direkt ve indirekt etkiyle kök kanal dezenfeksiyonuna katkı sağlar (ÖVEÇOĞLU & GERNİ, 2015). Nd:YAG lazerler 1604 nm dalga boyunda ışık yayan bir atım-dalga lazeridir. Er:YAG

lazerlerden en önemli farkları Nd:YAG lazerlerin sert doku kesme performansı ve sudaki absorpsiyonları düşüktür. Enerjinin çevre biyolojik dokulara saçılma olasılığı yüksek olduğundan ışınlama süresi dikkatle seçilmelidir. Diode lazer ise 810-980 nm dalga boyunda düşük güç çıkışlı bir lazer çeşididir. Diyet lazer, diş sert dokuları içinde Nd:YAG lazerden daha yüksek su emilimi kapasitesine sahiptir. Bu sayede dentin içine nüfus etmiş mikroorganizmalara etki edebileceği düşünülmektedir (Q. Huang, Li, Lyu, Zhou, & Fan, 2023). Düşük optik performansa sahip olsa dentin tübüllerine yüksek penetrasyon yeteneği ile dezenfeksiyon ve postoperatif ağrı kontrolünde kullanılabilir (Q. Huang et al., 2023).

Fotoaktive dezenfeksiyon [Photo-activated disinfection (PAD)], kök kanalı dezenfeksiyonunda görünür kırmızı diyet lazer gibi düşük güçlü lazerlerin kullanıldığı dezenfeksiyon tekniğidir. 60-120 saniyede 100 mW kadar çıkış gücüyle E. Faecalis gibi dirençli mikroorganizmaları öldürmeyi hedefler (Kuzekanani, Plotino, & Gutmann, 2019).

Erbiyum lazerler diş hekimliğinde sert doku kesme yetenekleri ile kullanılmaya başlanmıştır. Bu lazer sistemi kendi soğutma sistemlerine sahip olduğu için çevre dokularda oluşan ısı miktarı oldukça azdır. Er:YAG lazerler 2940 nm dalga boyu ile yüksek su absorpsiyonuna sahiptir. Bir dalga boyu için molekülün absorpsiyon katsayısı ne kadar yüksekse, o kadar az enerji ile absorpsiyon meydana gelir. Er:YAG lazerlerin su absorpsiyonu Er:Cr:YSGG lazerlerden üç kat fazladır dolayısıyla daha az güç ile aynı sonuç elde edilir (Panthangi, Vishwaja, Reddy, Babu, & Podili, 2021). Er:YAG lazerler, hidroksiapatite karşı yüksek afinitesi sebebiyle kök kanal tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır (Q. Huang et al., 2023).

Lazerle aktive edilen irrigasyon (LAI), suya yüksek afinitesi olan erbiyum lazerleri kullanır. Kullanılan fiber uçlar ile irrigasyon solüsyonu içinde kavitasyon kabarcıkları oluşturmayı hedefler. Kabarcıkların solüsyon içindeki yüksek hızlı hareketleri kök kanal duvarına tutunan debris ve smear tabakasını hareketlendirir (Q. Huang et al., 2023; R. C. Swimberghe et al., 2022). Lazer ucunun 1µm çevresindeki çözelti içinde buhar ve kabarcık oluşumu gözlenir. Oluşan kabarcıkların çökmesiyle şok dalgaları meydana gelir. Bunun sonucunda irrigantın temizleme etkinliği artar (Bürklein, Abdi, Schäfer, Appel, & Donnermeyer, 2024). LAI'nin 3D model içinde hidrojel uzaklaştırma etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, LAI'nin etkinliği EDDY'den daha iyi olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, LAI için kullanılan R200T ucunun kullanıldığı grupla EDDY arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Bürklein et

al., 2024). Bir başka çalışmada, LAI'nin debris kaldırma etkinliği konvansiyonel irrigasyondan daha üstün bulunurken, ultrasonik aktivasyonla irrigasyon (UAI) ve manuel aktivasyon irrigasyonu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Passalidou, Calberson, De Bruyne, De Moor, & Meire, 2018). LAI ve kullanılan irrigant arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, smear tabakası uzaklaştırmada en başarılı olan grubun EDTA ve NaOCl'nin birlikte kullanıldığı grup olduğu bildirilmiştir (Guidotti et al., 2014).

Foton Kaynaklı Fotoakustik Akış (PIPS) Photon-İnduced Photoacoustic Streaming

2012 yılında tanıtılan PIPS geliştirilmiş LAI tekniklerinden bir tanesidir. Düşük enerji (20mJ) ve kısa atım uzunluğu (50µs) ile ayırt edici özelliğe sahiptir. Geleneksel LAI'den farklı olarak fiber uç kök kanalına yerleştirilmez. Pulpa odası veya kanal girişlerine yerleştirilen uç ile kök kanalı içerisinde şok dalgası benzeri fotoakustik akış oluşması beklenir. Bu çalışma şeklinin çevre dokularda meydana gelebilecek zararlı etkinin minimuma indirilmesi anlamına gelmektedir (R. C. Swimberghe et al., 2022). Lazer enerjisinin termal etkileri çevre dokularda hasara yola açma potansiyeline sahiptir ancak PIPS ile oluşan lazer enerjisi dış dokusunda az miktarda ısı oluşumuna neden olurken enerji kanal içi solüsyonuna aktarılır (Korkut, Torlak, Gezgin, Özer, & Şener, 2018). PIPS ile büyük sıvı rezervuarına sahip deney düzeneklerinde yapılmış çalışmalarda fotoakustik akış kanıtlanmış olsa da kök kanalı içerisindeki etkisi kanıtlanamamıştır (Gregorčič, Lukač, Možina, & Jezeršek, 2016).

PIPS'ın etkinliğini farklı yönlerden araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lazer ile irrigasyon aktivasyonunda debris ekstrüzyonunu araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. PIPS ile postoperatif ağrı değerlendirilmesinin incelendiği bir çalışmada, geleneksel manuel aktivasyona göre PIPS kullanılan hastalarda postoperatif ağrının daha az olduğu görülmüştür (Mandras et al., 2020). Yapılan bir çalışmada, PIPS'ın kalsiyum hidroksiti neredeyse tamamen uzaklaştırdığı; sonik aktivasyon ve şırınga irrigasyonundan ise daha etkili olduğu, PIPS grupları arasında daha yüksek güç seviyesi (1W) ve daha düşük güç seviyesi (0,15W) arasında anlamlı bir fark görülmezken; ekstrüzyon miktarı, daha yüksek güç seviyesinin kullanıldığı grupta daha fazla bulunmuştur (Laky et al., 2018). Peters ve ark. tarafından yapılan mikrobiyoloji çalışmasında, PIPS'ın *E.faecalis*'i öldürmede PUI ve şırınga irrigasyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir (Peters, Bardsley, Fong, Pandher, & DiVito, 2011).

Şok Dalgası İle Geliştirilmiş Emisyon Fotoakustik Akış (SWEEPS) (Shock Wave-Enhanced Emission Photoacoustic Streaming)

SWEEPS, kök kanalları gibi dar alanlarda şok dalgalarının üretilmediğinin fark edilmesi üzerine geliştirilmiştir. SWEEPS, PIPS'dan farklı olarak solüsyona atım çiftleri gönderir. Atım sonucu oluşan buhar kabarcıkları patlayıp çökmek üzereyken ikinci atımla ikincil kabarcıklar meydana gelir ve oluşan kabarcıklar birbirlerinin çöküşlerini hızlandırır. Şok dalgaları birbirini takip eden bu kaviteasyon patlamaları sonucu meydana gelir (Panthangi et al., 2021).

Kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patın kök kanalından uzaklaştırılmasını inceleyen bir çalışmada, SWEEPS'in etkinliğinin önemli ölçüde daha iyi olduğu, en az etkinlik gösteren grubun şırınga irrigasyonu olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, PUI ve EDDY'nin etkinlik açısından benzer olduğu görülmüştür (Usta, Erdem, & Gündoğar, 2024). Başka bir çalışmada SWEEPS ve PUI'nin smear tabakası ve debris uzaklaştırma yetenekleri şırınga irrigasyonundan önemli ölçüde daha iyi bulunurken, SWEEPS ve PUI arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Vatanpour, Toursavadkouhi, & Sajjad, 2022). Retreatment vakalarında, kanal dolgu materyalinin uzaklaştırılmasında irrigasyon aktivasyon cihazlarının etkinliğini araştıran bir çalışmada, SWEEPS/NaOCl grubu, PUI/NaOCl grubundan daha fazla kanal dolgu materyali uzaklaştırmıştır (Bago et al., 2021).

KAYNAKLAR

- Ada, K. S., Shetty, S., Jayalakshmi, K., Nadig, P. L., Gowda, P. M., & Selvan, A. K. (2023). Influence of different irrigant activation methods on apical debris extrusion and bacterial elimination from infected root canals. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 26(1), 31-35.
- Ahmad, M., Ford, T. R. P., & Crum, L. A. (1987). Ultrasonic debridement of root canals: an insight into the mechanisms involved. *Journal of endodontics*, 13(3), 93-101.
- Ahmad, M., & Roy, R. A. (1994). Some observations on the breakage of ultrasonic files driven piezoelectrically. *Dental Traumatology*, 10(2), 71-76.
- Baasch, A., Campello, A. F., Rodrigues, R. C., Alves, F. R., Voigt, D. D., Mdala, I., . . . Siqueira Jr, J. F. (2024). Effects of the Irrigation Needle Design on Root Canal Disinfection and Cleaning. *Journal of endodontics*, 50(10), 1463-1471.
- Bago, I., Plotino, G., Katić, M., Ferenac, A., Petričević, G. K., Gabrić, D., & Anić, I. (2021). Effect of a novel laser-initiated photoacoustic activation of a solvent or sodium hypochlorite in the removal of filling remnants after retreatment of curved root canals. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 36, 102535.
- Basrani, B., & Haapasalo, M. (2012). Update on endodontic irrigating solutions. *Endodontic Topics*, 27(1), 74-102.
- Boutsioukis, C., & Arias-Moliz, M. T. (2022). Present status and future directions—irrigants and irrigation methods. *International endodontic journal*, 55, 588-612.
- Boutsioukis, C., Lambrianidis, T., & Kastrinakis, E. (2009). Irrigant flow within a prepared root canal using various flow rates: a computational fluid dynamics study. *International endodontic journal*, 42(2), 144-155.
- Boutsioukis, C., Verhaagen, B., Versluis, M., Kastrinakis, E., Wesselink, P. R., & van der Sluis, L. W. (2010). Evaluation of irrigant flow in the root canal using different needle types by an unsteady computational fluid dynamics model. *Journal of endodontics*, 36(5), 875-879.
- Braun, A., Kappes, D., Krause, F., & Jepsen, S. (2005). Efficiency of a novel rinsing device for the removal of pulp tissue in vitro. *International endodontic journal*, 38(12), 923-924.
- Bryce, G., MacBeth, N., Gulabivala, K., & Ng, Y. L. (2018). The efficacy of supplementary sonic irrigation using the EndoActivator® system determined by removal of a collagen film from an ex vivo model. *International endodontic journal*, 51(4), 489-497.

- Bürklein, S., Abdi, I., Schäfer, E., Appel, C., & Donnermeyer, D. (2024). Influence of pulse energy, tip design and insertion depth during Er: YAG-activated irrigation on cleaning efficacy in simulated severely curved complex root canal systems in vitro. *International endodontic journal*, 57(1), 87-99.
- Chu, X., Feng, S., Zhou, W., Xu, S., & Zeng, X. (2023). Cleaning efficacy of EDDY versus ultrasonically-activated irrigation in root canals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 155.
- ÇAPAR, İ. D., & AYDINBELGE, H. A. (2015). Endodontide İrrigasyon Aktivasyon Cihazları. *Turkiye Klinikleri Endodontics-Special Topics*, 1(2), 20-30.
- da Costa Lima, G. A., Aguiar, C. M., Câmara, A. C., Alves, L. C., Dos Santos, F. A. B., & do Nascimento, A. E. (2015). Comparison of smear layer removal using the Nd: YAG laser, ultrasound, ProTaper Universal system, and CanalBrush methods: an in vitro study. *Journal of endodontics*, 41(3), 400-404.
- Do, Q. L., & Gaudin, A. (2020). The efficiency of the Er: YAG laser and photoninduced photoacoustic streaming (PIPS) as an activation method in endodontic irrigation: a literature review. *Journal of lasers in medical sciences*, 11(3), 316.
- Donnermeyer, D., Wyrsch, H., Bürklein, S., & Schäfer, E. (2019). Removal of calcium hydroxide from artificial grooves in straight root canals: sonic activation using EDDY versus passive ultrasonic irrigation and XPendo Finisher. *Journal of endodontics*, 45(3), 322-326.
- Ekim, Ş. A., & Erdemir, A. (2015). ENDODONTİDE İRRİGASYON AKTİVASYON YÖNTEMLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25, 98-104.
- Gawdat, S. I., & El Asfour, H. (2016). Comparison of the effect of XP-Endo finisher file, passive ultrasonic irrigation and conventional syringe irrigation on the apical extrusion of debris. *DENTAL JOURNAL*, 62(5107), 5114.
- Gregorčič, P., Lukač, N., Možina, J., & Jezeršek, M. (2016). In vitro study of the erbium: yttrium aluminum garnet laser cleaning of root canal by the use of shadow photography. *Journal of biomedical optics*, 21(1), 015008-015008.
- Gu, L.-s., Kim, J. R., Ling, J., Choi, K. K., Pashley, D. H., & Tay, F. R. (2009). Review of contemporary irrigant agitation techniques and devices. *Journal of endodontics*, 35(6), 791-804.
- Guidotti, R., Merigo, E., Fornaini, C., Rocca, J.-P., Medioni, E., & Vescovi, P. (2014). Er: YAG 2,940-nm laser fiber in endodontic treatment: a help in removing smear layer. *Lasers in medical science*, 29, 69-75.

- Gulabivala, K., Patel, B., Evans, G., & Ng, Y. L. (2005). Effects of mechanical and chemical procedures on root canal surfaces. *Endodontic Topics*, 10(1), 103-122.
- Haapasalo, M., Wang, Z., Shen, Y., Curtis, A., Patel, P., & Khakpour, M. (2014). Tissue dissolution by a novel multisonic ultracleaning system and sodium hypochlorite. *Journal of endodontics*, 40(8), 1178-1181.
- Hizarci, U., Koçak, S., Sağlam, B. C., & Koçak, M. M. (2019). Effect of different irrigation activation techniques on the amount of apical debris extrusion. *Tanta Dental Journal*, 16(1), 29-32.
- Huang, Q., Li, Z., Lyu, P., Zhou, X., & Fan, Y. (2023). Current applications and future directions of lasers in endodontics: a narrative review. *Bioengineering*, 10(3), 296.
- Huang, T. Y., Gulabivala, K., & Ng, Y. L. (2008). A bio-molecular film ex-vivo model to evaluate the influence of canal dimensions and irrigation variables on the efficacy of irrigation. *International endodontic journal*, 41(1), 60-71.
- Index, M., & Leaders, C. Endodontic Disinfection: Balancing Predictability, Possibility, and Practicality Clifford J. Ruddle, DDS May 4, 2022 10 Mins read 7.1 k Views.
- Kamel, W. H., & Kataia, E. M. (2014). Comparison of the efficacy of smear clear with and without a canal brush in smear layer and debris removal from instrumented root canal using WaveOne versus ProTaper: a scanning electron microscopic study. *Journal of endodontics*, 40(3), 446-450.
- Kanaan, C. G., Pelegrine, R. A., da Silveira Bueno, C. E., Shimabuko, D. M., Pinto, N. M. V., & Kato, A. S. (2020). Can irrigant agitation lead to the formation of a smear layer? *Journal of endodontics*, 46(8), 1120-1124.
- Keir, D. M., Senia, E. S., & Montgomery, S. (1990). Effectiveness of a brush in removing postinstrumentation canal debris. *Journal of endodontics*, 16(7), 323-327.
- Kim, H.-C., Sung, S. Y., Ha, J.-H., Solomonov, M., Lee, J.-M., Lee, C.-J., & Kim, B.-M. (2013). Stress generation during self-adjusting file movement: minimally invasive instrumentation. *Journal of endodontics*, 39(12), 1572-1575.
- Kim, K. H., Lévesque, C., Malkhassian, G., & Basrani, B. (2024). Efficacy of the GentleWave System in the removal of biofilm from the mesial roots of mandibular molars before and after minimal instrumentation: An ex vivo study. *International endodontic journal*.
- Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. *International endodontic journal*, 33(3), 173-185.

- Korkut, E., Torlak, E., Gezgin, O., Özer, H., & Şener, Y. (2018). Antibacterial and smear layer removal efficacy of Er: YAG laser irradiation by photon-induced photoacoustic streaming in primary molar root canals: a preliminary study. *Photomedicine and laser surgery*, 36(9), 480-486.
- Kuzekanani, M., Plotino, G., & Gutmann, J. L. (2019). Current applications of lasers in endodontics. *Giornale Italiano di Endodonzia*, 33(2).
- Laky, M., Volmer, M., Arslan, M., Agis, H., Moritz, A., & Cvikl, B. (2018). Efficacy and safety of photon induced photoacoustic streaming for removal of calcium hydroxide in endodontic treatment. *BioMed Research International*, 2018(1), 2845705.
- Li, D., Jiang, S., Yin, X., Chang, J. W. W., Ke, J., & Zhang, C. (2015). Efficacy of needle, ultrasonic, and endoactivator irrigation and photon-induced photoacoustic streaming in removing calcium hydroxide from the main canal and isthmus: an in vitro micro-computed tomography and scanning electron microscopy study. *Photomedicine and laser surgery*, 33(6), 330-337.
- Macedo, R., Verhaagen, B., Wesselink, P., Versluis, M., & Van Der Sluis, L. (2014). Influence of refreshment/activation cycles and temperature rise on the reaction rate of sodium hypochlorite with bovine dentine during ultrasonic activated irrigation. *International endodontic journal*, 47(2), 147-154.
- Mancini, M., Cerroni, L., Iorio, L., Armellin, E., Conte, G., & Cianconi, L. (2013). Smear layer removal and canal cleanliness using different irrigation systems (EndoActivator, EndoVac, and passive ultrasonic irrigation): field emission scanning electron microscopic evaluation in an in vitro study. *Journal of endodontics*, 39(11), 1456-1460.
- Mandras, N., Pasqualini, D., Roana, J., Tullio, V., Banche, G., Gianello, E., . . . Alovisi, M. (2020). Influence of Photon-Induced Photoacoustic Streaming (PIPS) on root canal disinfection and post-operative pain: A randomized clinical trial. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3915.
- Martin, H. (1976). Ultrasonic disinfection of the root canal. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 42(1), 92-99.
- McGill, S., Gulabivala, K., Mordan, N., & Ng, Y. L. (2008). The efficacy of dynamic irrigation using a commercially available system (RinsEndo®) determined by removal of a collagen 'bio-molecular film' from an ex vivo model. *International endodontic journal*, 41(7), 602-608.
- Metzger, Z., Teperovich, E., Cohen, R., Zary, R., Paqué, F., & Hülsmann, M. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 3: removal of debris and smear layer—a scanning electron microscope study. *Journal of endodontics*, 36(4), 697-702.
- Metzger, Z., Teperovich, E., Zary, R., Cohen, R., & Hof, R. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy—a new concept of

- endodontic files and its implementation. *Journal of endodontics*, 36(4), 679-690.
- Miller, T. A., & Baumgartner, J. C. (2010). Comparison of the antimicrobial efficacy of irrigation using the EndoVac to endodontic needle delivery. *Journal of endodontics*, 36(3), 509-511.
- MJ, R. (1957). The use of ultrasonics in root canal therapy and root resection. *J Dent Med*, 12, 12-18.
- Molina, B., Glickman, G., Vandrangi, P., & Khakpour, M. (2015). Evaluation of root canal debridement of human molars using the GentleWave system. *Journal of endodontics*, 41(10), 1701-1705.
- Neuhaus, K. W., Liebi, M., Stauffacher, S., Eick, S., & Lussi, A. (2016). Antibacterial efficacy of a new sonic irrigation device for root canal disinfection. *Journal of endodontics*, 42(12), 1799-1803.
- Oh, Y.-R., Ku, H.-M., Kim, D., Shin, S.-J., & Jung, I.-Y. (2020). Efficacy of a nickel-titanium ultrasonic instrument for biofilm removal in a simulated complex root canal. *Materials*, 13(21), 4914.
- ÖVEÇOĞLU, H. S., & GERNİ, P. M. (2015). Kök kanallarının dezenfeksiyonunda lazer kullanımı. *Türkiye Klinikleri Endodontics-Special Topics*, 1(1), 34-39.
- Panthangi, S., Vishwaja, U., Reddy, C., Babu, M., & Podili, S. (2021). Novel sweeps technology in endodontics—A review. *IP Indian J. Conserv. Endod*, 6, 134-142.
- Parikh, M., Kishan, K. V., Solanki, N. P., Parikh, M., Savaliya, K., Bindu, V. H., & Devika, T. D. (2019). Efficacy of Removal of Calcium Hydroxide Medicament from Root Canals by Endoactivator and Endovac Irrigation Techniques: A Systematic Review of: In vitro: Studies. *Contemporary Clinical Dentistry*, 10(1), 135-142.
- Park, E. (2013). Ultrasonics in endodontics. *Endodontic Topics*, 29(1), 125-159.
- Passalidou, S., Calberson, F., De Bruyne, M., De Moor, R., & Meire, M. A. (2018). Debris removal from the mesial root canal system of mandibular molars with laser-activated irrigation. *Journal of endodontics*, 44(11), 1697-1701.
- Peters, O. A., Bardsley, S., Fong, J., Pandher, G., & DiVito, E. (2011). Disinfection of root canals with photon-initiated photoacoustic streaming. *Journal of endodontics*, 37(7), 1008-1012.
- Psimma, Z., Boutsoukis, C., Kastrinakis, E., & Vasiliadis, L. (2013). Effect of needle insertion depth and root canal curvature on irrigant extrusion ex vivo. *Journal of endodontics*, 39(4), 521-524.

- Retsas, A., & Boutsoukis, C. (2019). An update on ultrasonic irrigant activation. *Endodontic Practice Today*, 13(2).
- Roedig, T., Sedghi, M., Konietschke, F., Lange, K., Ziebolz, D., & Huelsmann, M. (2010). Efficacy of syringe irrigation, RinsEndo® and passive ultrasonic irrigation in removing debris from irregularities in root canals with different apical sizes. *International endodontic journal*, 43(7), 581-589.
- Rödig, T., Hirschleib, M., Zapf, A., & Hülsmann, M. (2011). Comparison of ultrasonic irrigation and RinsEndo for the removal of calcium hydroxide and Ledermix paste from root canals. *International endodontic journal*, 44(12), 1155-1161.
- Ruddle, C. J. (2007). Hydrodynamic disinfection. *Dentistry Today*.
- Schilder, H. (1974). Cleaning and shaping the root canal. *Dental clinics of north America*, 18(2), 269-296.
- Sigurdsson, A., Garland, R. W., Le, K. T., & Rassoulilian, S. A. (2018). Healing of periapical lesions after endodontic treatment with the GentleWave procedure: a prospective multicenter clinical study. *Journal of endodontics*, 44(3), 510-517.
- Solomonov, M. (2011). Eight months of clinical experience with the self-adjusting file system. *Journal of endodontics*, 37(6), 881-887.
- Swimberghe, R., De Clercq, A., De Moor, R., & Meire, M. (2019). Efficacy of sonically, ultrasonically and laser-activated irrigation in removing a biofilm-mimicking hydrogel from an isthmus model. *International endodontic journal*, 52(4), 515-523.
- Swimberghe, R. C., Tzourmanas, R., De Moor, R. J., Braeckmans, K., Coenye, T., & Meire, M. A. (2022). Explaining the working mechanism of laser-activated irrigation and its action on microbial biofilms: a high-speed imaging study. *International endodontic journal*, 55(12), 1372-1384.
- Tronstad, L., Barnett, F., Schwartzben, L., & Frasca, P. (1985). Effectiveness and safety of a sonic vibratory endodontic instrument. *Dental Traumatology*, 1(2), 69-76.
- Urban, K., Donnermeyer, D., Schäfer, E., & Bürklein, S. (2017). Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. *Clinical oral investigations*, 21, 2681-2687.
- Usta, S. N., Erdem, B. A., & Gündoğar, M. (2024). Comparison of the removal of intracanal medicaments used in regenerative endodontics from root canal system using needle, ultrasonic, sonic, and laser-activated irrigation systems. *Lasers in medical science*, 39(1), 27.

- Van Der Sluis, L., Shemesh, H., Wu, M., & Wesselink, P. (2007). An evaluation of the influence of passive ultrasonic irrigation on the seal of root canal fillings. *International endodontic journal*, 40(5), 356-361.
- van der Sluis, L., Wu, M.-K., & Wesselink, P. (2009). Comparison of 2 flushing methods used during passive ultrasonic irrigation of the root canal. *Quintessence international*, 40(10).
- Vandrangi, P., & Basrani, B. (2015). Multisonic ultracleaning in molars with the GentleWave system. *Oral Health*, 72-86.
- Vatanpour, M., Toursavadkouhi, S., & Sajjad, S. (2022). Comparison of three irrigation methods: SWEEPS, ultrasonic, and traditional irrigation, in smear layer and debris removal abilities in the root canal, beyond the fractured instrument. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 37, 102707.
- Weller, R. N., Brady, J. M., & Bernier, W. E. (1980). Efficacy of ultrasonic cleaning. *Journal of endodontics*, 6(9), 740-743.

BÖLÜM 8

Tiroid Neoplazileri Sınıflamalarında Güncel Gelişmeler

Neslihan Kaya Terzi¹

¹ Doç Dr, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-8184-4691

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü DSÖ, tümör sınıflandırma sistemini sürekli olarak revize etmektedir (Goswami ve ark, 2024).

Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler Sınıflandırması'nın beşinci ve en son baskısı, tiroid patolojisi alanındaki klinik ve moleküler deneyime dayanan kapsamlı bir yayını temsil etmektedir. Bu güncellenmiş sınıflandırma, patolojik özelliklere ve moleküler profillemeye vurgu yaparak, tiroid proliferasyonlarının isimlendirilmesinde, derecelendirilmesinde ve prognoz değerlendirmesinde temel değişiklikleri içermektedir (Tablo 1). Buna göre, tiroid nodüllerinin yönetiminden sorumlu endokrinologlar ve pratisyen hekimlerin bu yeni kurulan sınıflandırma sistemiyle kendilerini tanıştırmaları hayati önem taşımaktadır (Baloch ve ark. 2022). Birkaç tümör, histogenetik ve moleküler profiller dahil olmak üzere altta yatan biyolojik özelliklerle daha iyi uyum sağlamak için yeniden sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Dahası, tanısal ve öngörücü biyobelirteçlerin morfolojik parametreler ve tümör proliferasyonu ile bütünleştirilmesi, dinamik klinik risk tabakalaştırmasını ve prognozunu kolaylaştırır (Christofer ve ark, 2022).

Tablo 1. 2022 DSÖ Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflandırmasında Tiroid Bezi Tümörleri

1) Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar

a) Benign tümörler

- Tiroid foliküler nodüler hastalık
- Foliküler tiroid adenomu
- Papiller mimariye sahip foliküler tiroid adenomu
- Tiroidin onkositik adenomu

b) Düşük riskli neoplazmlar

- Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi
- Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri
- Hyalinize trabeküler tümör

c) Malign neoplaziler

- Foliküler tiroid karsinomu
- İnvaziv kapsüllü foliküler varyant papiller tiroid karsinomu
- Papiller tiroid karsinomu
- Tiroidin onkositik karsinomu
- Foliküler kaynaklı karsinomlar, yüksek dereceli;
 - Kötü farklılaşmış tiroid karsinomu
 - Farklılaşmış yüksek dereceli tiroid karsinomu
- Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu

2) Tiroid C hücre kaynaklı karsinom

- Medüller tiroid karsinomu

3) Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomlar

4) Tiroidin tükürük bezi tipi karsinomları

5) Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri

- Eozinofili ile sklerozan mukoepidermoid karsinom
- Kribriiform morular tiroid karsinomu

6) Tiroid bezindeki timik tümörler

7) Embriyonel tiroid neoplazmları

Tiroid tümörlerinin büyük bir kısmı, foliküler epitel hücrelerinden köken alırken, bir kısmı ise kalsitonin salgılayan C hücrelerinden türemektedir (Jung ve ark, 2022).

Kapsülü ya da düzgün sınırlı tiroid tümörlerinin çoğu, baskın foliküler büyüme paterni sergileyerek RAS benzeri bir moleküler profil gösterir. Diğer taraftan, BRAFV600E benzeri moleküler profile sahip tiroid tümörlerinin çoğu, papiller ve/veya infiltratif büyüme ile belirgin nükleer atipiye sahiptir. Hem BRAFV600E benzeri hem de RAS benzeri moleküler profillere sahip tiroid kanserleri, ek genetik değişiklikler kazanarak yüksek dereceli kanserlere dönüşebilir (Yoo ve ark, 2016).

Beşinci baskıdan önce, DSÖ'nün tiroid tümörleri sınıflandırması yalnızca Uluslararası Onkoloji Hastalıkları Sınıflandırması (ICD-O) çerçevesinde, morfoloji ve davranış kodlarına sahip neoplazmaları içermektedir. İyi huylu tümörler için 0, sınırda tümörler (belirsiz kötü huylu potansiyel) için 1, ve kötü huylu tümörler için ise 3 davranış kodları atanmıştır. 2022 DSÖ sınıflandırması, ayırıcı tanı yapılabilmesi ve okuyucuların anlayışını kolaylaştırmak amacıyla, yeni bir kategori olarak tümör benzeri lezyonları dahil etmiştir. Gelişimsel anormallikler arasında tiroglossal kanal kisti, tiroid disgenezisi ve dishormonogenetik guatr yer almaktadır. Ayrıca, "Foliküler nodüler hastalık (FNH)" terimi, multinodüler guatrın klinik bağlamında gelişen multifokal hiperplastik / neoplastik lezyonları tanımlamak için yeni olarak eklenmiştir. Bu lezyonlar neoplastik özellik taşımadığından, ICD-O kodları ile sınıflandırılmamaktadır (Jung ve ark, 2022).

Benign Tiroid Patolojileri

Klinik terminolojide 'guatr', tiroid bezinin genişlemesini ifade eder ve hem neoplastik hem de neoplastik olmayan çeşitli patolojilerle ilişkili olabilir. Guatr genellikle nodüler yapıda görülmekte olup, daha nadir olarak difüz bir süreç şeklinde ortaya çıkmaktadır. Patologlar tarafından sıklıkla kullanılan 'kolloid nodüller', 'multinodüler guatr', 'adenomatöz guatr' ve 'multinodüler hiperplazi' gibi terimlerin, yalnızca klinik bulguların doğrulanmasını sağladığı, ancak altta yatan patolojiyi tam olarak yansıtmadığı konusunda geniş bir fikir birliği bulunmaktadır.

Bu tür vakalarda bireysel nodüllerin moleküler analizleri, guatrlı nodüllerin önemli bir kısmının monoklonal nitelikte olduğunu ve neoplastik proliferasyonlar içerdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, yalnızca morfolojik değerlendirme ile neoplastik olmayan nodüller ile iyi huylu neoplastik foliküler neoplazmlar (adenomlar) arasındaki ayrımı yapmayı güçleştirmektedir (Mete & Asa, 2012). Ayrıca, DICER1, PTEN ve PTEN benzeri sendromlara sahip hastalarda gözlenen adenomatöz nodüllerin çoğu, aynı zamanda çoklu foliküler adenomları temsil etmektedir. Bu nedenle, tanı karmaşasını önlemek amacıyla, en güncel DSÖ sınıflamasında FNH terimi önerilmiştir (Baloch ve ark, 2022).

2017 DSÖ tiroid neoplazmları sınıflandırmasında, foliküler adenom, iyi huylu foliküler hücre kaynaklı tümörler arasında tek başına değerlendirilirken, beşinci baskıda 'papiller mimariye sahip foliküler adenom' da bu kategoriye dahil edilmiştir. Daha önce 'papiller adenomatöz/hiperplastik nodül' olarak adlandırılan bu lezyon, intrafoliküler papiller büyüme gösteren, iyi sınırlı, invazyon içermeyen ve genellikle kapsüllü bir tümör olarak tanımlanmıştır. Ayrıca,

papiller mimariye sahip foliküler adenomların hücreleri, papiller tiroid karsinomunun (PTK) karakteristik nükleer özelliklerini taşımamaktadır (Chiba, 2024).

Bu tümörler sıklıkla otonom hiperfonksiyon ile ilişkili olup, radyonüklid tiroid sintigrafisinde sıcak veya ılık nodüller olarak tespit edilebilmektedir. Moleküler analizler, bu lezyonların TSHR, GNAS veya EZH1 mutasyonları ile ilişkili olduğunu ve protein kinaz A (PKA) yolunu aktive eden genetik değişiklikler tarafından yönlendirildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu tümörler McCune-Albright sendromu ve Carney kompleks sendromu gibi PKA yoluna bağlı genetik hastalıklar ile de ilişkilidir; bu sendromlar sırasıyla GNAS ve PRKAR1A mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (Chiba, 2024).

Ayrıca, papiller mimariye sahip işlevsel olmayan foliküler adenomların DICER1 mutasyonlarını barındırabileceği ve bunların belirli bir alt kümesinin DICER1 sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Juhlin ve ark, 2021). Bu bağlamda, tiroid fonksiyonları ile tümör sendromları arasındaki bağlantının belirlenmesi, bu tümörlerin klinik açıdan farklılaşmasını önemli hale getirmektedir.

Onkositik foliküler adenom, tümör hücrelerinin %75'inden fazlasının onkositik özellikler sergilediği, belirgin mitokondriyal hiperplazi ile karakterize edilen bir tümördür. Onkositik tiroid tümörleri, mitokondriyal DNA mutasyonları, artmış mitokondriyal kopya sayıları ve enerji metabolizmasını etkileyen genetik değişiklikler gibi spesifik moleküler özellikler taşımaktadır (Doerfler ve ark, 2021; McFadden & Sadow, 2021). Bu tümörlerin genetik profili, onkositik fenotipin biyolojik temelini anlamak açısından önemli olup, prognostik ve terapötik yaklaşımlar açısından da değerli bilgiler sunmaktadır.

Düşük Riskli Foliküler Tiroid Neoplazmaları

DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırmasının dördüncü baskısında “düşük riskli tiroid neoplazileri” tanımlanmıştır. Bu, patolojik özelliklere (çoğu gözlemciler arası değişkenliğe sahip) ve klinik davranışla uyumlu moleküler profillere dayalı olarak bir tümör grubunun doğru bir şekilde tanımlanması açısından çığır açıcı bir gelişme olmuştur. Ancak, yeni DSÖ sınıflandırması, bu terimi sınıflandırma çerçevesine dahil ederek ve kapsamını genişleterek dönüştürmüştür.

- papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi (NIFTP),

- belirsiz malign potansiyele sahip tiroid tümörleri (belirsiz malign potansiyele sahip foliküler tiroid tümörleri (FT-UMP'ler)
- belirsiz malign potansiyele sahip iyi farklılaşmış tümörlerden (İD-UMP'ler) oluşan)
- hiyalinize trabeküler tümörler (Mahjabin ve ark, 2024; Williams ve ark, 2025).

Bu tanıları klinik olarak genellikle iyi huylu bir seyir izler ve agresif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duymazlar. HTT dışında, bu neoplazmalar çoğunlukla RAS kaynaklıdır; buna karşın, herhangi bir RAS benzeri olmayan moleküler imza (BRAF p.V600E) veya yüksek riskli moleküler değişikliklerin (TERT promotör mutasyonları) varlığı, belirgin maligniteyi dışlamak amacıyla patolojik özelliklerin yeniden değerlendirilmesini gerektirir (Chiba ve ark, 2024).

NIFTP, iyi sınırlı veya kapsüllü, invaziv olmayan, tamamen foliküler yapıda olan ve yüksek dereceli özelliklerden (mitoz/nekroz) yoksun, PTK ile ilişkili nükleer atipik özellikler taşıyan bir neoplazmadır. Çoğu NIFTP, RAS mutasyonları tarafından tetiklenir ya da kodon 601'de BRAF mutasyonları gösterir. DSÖ'nün tiroid neoplazmalarının yeni sınıflandırmasında, BRAF p.V600E mutasyonunun varlığı, NIFTP'nin tanısını dışlamak için bir kriter olarak belirlenmiştir. Ayrıca, NIFTP'nin bir alt grubu, THADA gen füzyonları veya PAX8::PPARG gibi gen füzyonlarını içerebilir (Baloch ve ark, 2022).

DSÖ sınıflandırmasının beşinci baskısında,

NIFTP tanımı:

- santimetreden küçük lezyonlara (BRAF p.V600E mutasyonu yokluğunda, 0,3 cm'den küçük lezyonlar hariç) ve
- tanı kriterlerini karşılayan onkositik lezyonlara (> %75 onkositik hücreli) uygulanabilir (Williams ve ark, 2025)

DSÖ'nün önceki sınıflandırma baskısında, santimetre altı NIFTP ve onkositik NIFTP terimleri yer almıyordu. Ancak, 2022 DSÖ sınıflandırmasında, ≤ 1 cm boyutundaki tümörler ve NIFTP'nin histolojik kriterlerine uyan onkositik tümörler artık NIFTP'nin alt tipleri olarak kabul edilmiştir. Onkositik alt tip, tümör hücrelerinin en az %75'inin onkositik özellikler taşıması gerektiği şekilde tanımlanır (Xu ve ark, 2019).

Malignte potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri, kapsül ve/veya vasküler invazyonun histolojik olarak doğrulanmasının belirsiz olduğu nadir lezyonlardır. Tek bir invaziv odak bu tanıları diskalifiye edeceğinden, tüm kapsül/tümör arayüzünün kapsamlı mikroskopik değerlendirmesini gerektirir. HTT'ler, PTK ile ilişkili nükleer atipi, trabeküler büyüme paterni, ekstraselüler hiyalin matriks ve spesifik PAX8::GLIS1 ve PAX8::GLIS3 füzyonları olan foliküler hücre kökenli tiroid neoplazmalarıdır (Nikiforova ve ark, 2019).

Foliküler Tiroid Karsinomu ve Papiller Tiroid Karsinomunun Foliküler Varyantı

Foliküler tiroid karsinomları çoğunlukla RAS kaynaklı, PTK nükleer atipisi göstermeyen invaziv tümörlerdir.

2017 DSÖ sınıflandırmasında, FTK tümör kapsül invazyonu ve vasküler invazyon odaklarına dayalı genel prognozu yansıtmak için üç farklı alt türe ayrılmıştır:

1. Minimal invaziv FTK
2. Kapsüllü anjiyoinvaziv FTK
3. Yaygın invaziv FTK

Bu histolojik tabakalaşma, invaziv özelliklerin kapsamının hasta sağkalımıyla korelasyon göstermesi nedeniyle 2022 DSÖ sınıflandırmasında da korunmuştur (Christofer ve ark, 2022).

İnfiltratif FVPTK'ler, çevre tiroid dokusu ve lenfatik damarların invazyonu ile birlikte belirgin nükleer atipiyeye sahip ve BRAF mutasyonu taşıyan tümörlerdir (bu nedenle gerçek PTK'lerle benzer davranışlar sergilerler). Ancak bazı uzmanlar, bu tümörlerin baskın foliküler büyüme gösteren infiltratif klasik PTK'yi temsil ettiği görüşüne sahiptir, bu nedenle bu tanı kategorisi sorgulanmaktadır. Kapsüllü FVPTK'ler, FTK'lere benzer invaziv bir desen sergileyen, RAS mutasyonları taşıyan lezyonlardır (bu tür tümörler, lenfatik invazyondan çok kapsüller ve/veya vasküler invazyon eğilimindedir), FTK'lerde olduğu gibi, FVPTK'ler de invazyonun derecesi ile hastanın prognozu arasında bir ilişki göstermektedir. Bu ilişkiyi daha doğru bir şekilde yansıtmak amacıyla, 2022 DSÖ sınıflandırması FVPTK'leri minimal invaziv, kapsüllü anjiyoinvaziv ve yaygın invaziv olmak üzere üç alt gruba ayırmaktadır (Lebrun & Salmon, 2024).

Papiller Tiroid Karsinomu

DSÖ sınıflandırmasının en son baskısında, PTK'nin histolojik alt tiplerine büyük bir vurgu yapılmıştır. Bunun temel sebepleri, BRAF kaynaklı PTK ile RAS kaynaklı PTK arasındaki hasta sonuçları açısından daha kötü bir korelasyon bulunması ve belirli PTK alt tiplerinde (önceden 'varyantlar' olarak adlandırılan) BRAF p.V600E sürücü mutasyonlarının daha fazla temsil edilmesidir. Onkojenik BRAF mutasyonları, tüm PTK'lerin %50-60'ında görülür, ancak özellikle uzun hücreli, kolumnar hücreli ve hobnail alt tiplerinde daha yaygın olarak bulunur. Bu nedenle, santimetreden küçük PTK'lerin de histolojik olarak alt tiplendirilmesi gerektiği düşünülmektedir, çünkü bu küçük lezyonların belirli alt gruplarının, büyük boyutlu benzerlerine benzer şekilde, agresif bir klinik seyir izlediği bildirilmiştir (Baloch ve ark, 2022).

Önceki DSÖ sınıflandırmasında, papiller tiroid mikrokarsinomu, PTK'nin ayrı bir alt tipi veya varyantı olarak kabul edilmekteydi. Ancak, 2022 DSÖ sınıflandırmasında, mikrokarsinomun artık ≤ 1 cm büyüklüğündeki herhangi bir histolojik alt tip olarak tanımlandığı için bir alt tip olarak kabul edilmemektedir. Agresif alt tipler mikrokarsinom şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle, santimetreden küçük PTK'ler, histolojik özelliklerine göre klasik papiller mikrokarsinom, foliküler varyant, uzun hücreli, kolumnar hücreli, hobnail, solid, diffüz sklerozan, Warthin benzeri ve onkositik PTK gibi daha fazla histolojik alt tipe ayrılmalıdır (Lam, 2022).

2022 DSÖ sınıflandırması, bu alt tipleri histolojik tanımlar ve moleküler profiller bakımından sıralamaktadır. Diğer farklılaşmış tiroid karsinomlarıyla benzer şekilde, yeni sınıflandırma, yüksek dereceli özellikler taşıyan PTK'lerin (tümör nekrozu ve/veya 2 mm^2 başına ≥ 5 mitoz) yeni bir tanı kategorisine dahil edilmesini öngörmektedir (Wong ve ark, 2021).

İnvaziv kapsüllenmiş foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (İKPTK), artık papiller tiroid karsinomunun (PTK) bir alt tipi olarak değil, bağımsız bir tümör tipi olarak kabul edilmektedir. İKPTK, foliküler adenom (FA) ve foliküler tiroid karsinomu (FTK) ile benzer RAS benzeri mutasyonel ve transkriptomik özellikler sergiler. Buna karşın, klasik PTK ve infiltratif foliküler alt tipi, BRAFV600E benzeri moleküler profillere sahiptir. İKPTK, net bir lifli kapsül veya belirgin sınırlara sahiptir ve infiltratif foliküler PTK'nin histolojik özelliklerini taşımaz. FTK'de olduğu gibi, İKPTK de kapsül damarlarını istila edebilir ve uzak metastaz riski taşır. DSÖ'nün dördüncü sınıflandırmasında, kribriiform-morular tiroid karsinomu (KMTK), PTK'nin ayrı bir varyantı/alt tipi olarak tanımlanmıştır. Ancak, günümüzde KMTK, PTK kategorisinde yer

almamakta ve histogenezi belirsiz tiroid tümörleri arasında sınıflandırılmaktadır (Boucai ve ark, 2024).

Uzun hücreli PTK kriterleri yeniden belirlenmiştir. Önceki sınıflandırmada, uzun hücreler genişliklerinin iki ila üç katı uzunlukta olan hücreler olarak tanımlanıyordu. Ancak, yeni tanı kriterlerine göre, uzun hücrelerin genişliklerinin en az üç katı uzunlukta olması ve yoğun eozinofilik sitoplazma ile belirgin hücre zarlarına sahip olmaları gerekmektedir. Uzun hücre alt tipi, uzun hücre olarak tanımlanan tümör hücrelerinin en az %30'unu içermelidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, yüksek Ki67 etiketleme indeksine ($\geq 5\%$) sahip uzun hücreli PTC hastalarının hastalısız sağ kalım sürelerinin, düşük Ki67 etiketleme indeksine sahip olanlara göre daha kısa olduğu bulunmuştur (Ito ve ark, 2017).

Hobnail PTK, karışık papiller ve mikropapiller yapılar ile diskohezif tümör hücreleri gösterir. Hobnail hücreleri, klasik PTK'lerde görülenlerden daha belirgin nükleer atipiye sahip olup, bu farklar önemli bir tanı özelliği taşır. Patologların, hobnail PTK'nin özelliklerini taklit eden histolojik bulguları ayırt edebilmesi büyük önem taşır. "Hobnail benzeri morfoloji" adı verilen histolojik taklit, klasik PTK'lerin %30'undan fazlasında gözlemlenebilir. Kapsüllü veya iyi sınırlandırılmış klasik PTK'ler genellikle kistik değişiklikler gösterir ve hobnail hücreleriyle kaplanmış, ödemli ve hiyalinli papillalara sahiptir. Hobnail benzeri morfoloji, dejeneratif atipi olarak kabul edilir ve gerçek hobnail alt tipi olarak değerlendirilmez. Hobnail benzeri morfoloji gösteren PTK'li hastalar daha gençtir, agresif klinikopatolojik özelliklere sahip olma oranları daha düşüktür ve hobnail PTK'li hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Bu sebeple, agresif klinik ve patolojik özelliklerin (yüksek mitotik sayım, belirgin ekstrasitroidal uzantı vb.) yokluğunda hobnail PTK tanısı, yalnızca düşük riskli PTK dışlandıktan sonra konulmalıdır. Daha önce "PTK'nin elek benzeri-morular varyantı" olarak bilinen tümör, artık bir PTK alt tipi olarak kabul edilmemekte ve belirsiz histogeneze sahip tümörler arasında yer almaktadır (Harahap & Jung 2024).

Hurthle Hücreli Lezyonlar

DSÖ kılavuzlarının dördüncü baskısında, onkositik tiroid karsinomu (OTK), özgün histolojik yapısı, moleküler profili ve hasta prognozu göz önünde bulundurularak ayrı bir kategori olarak ele alınmıştı. Beşinci baskıda bu ayırım korunmuştur. DSÖ kılavuzlarının beşinci baskısında, tiroidin onkositik karsinomu, maligniteye işaret eden histolojik bulgular (kapsüller ve/veya vasküler invazyon) ve yüksek dereceli özelliklerin olmaması (tümör nekrozu ve/veya 2 mm² başına ≥ 5 mitoz) gereklidir (Bischoff ve ark, 2024).

Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar

Yüksek dereceli patolojik özellikler (örneğin mitotik indeks artışı ve tümör nekrozu) sergileyen farklılaşmış tiroid karsinomlarının, az diferansiye tiroid karsinomu (ADTK) olarak sınıflandırılan tümörlerle benzer agresif klinik seyir gösterdiği iyi bir şekilde bilinmektedir (Cirello ve ark, 2024).

ADTK tanısı, Turin kriterlerine göre yapılır (Huang ve ark, 2021);

- (1) solid/trabeküler/insüler büyüme paterni varlığı,
- (2) papiller karsinomun geleneksel nükleer özelliklerinin yokluğu ve
- (3) aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - kıvrımlı çekirdekler;
 - 2 mm² başına >3 mitoz (10 büyük büyütme alanı) ve
 - tümör nekrozu

Ancak, bazı uzmanlar, 2 mm² başına ≥ 5 mitoz (10x büyütme alanı) ve/veya tümör nekrozu bulunan bir mitotik indeksin, morfolojik dediferansiyasyon olmadan bile zayıf farklılaşmış bir fenotipi gösterdiğini belirtmişlerdir. DSÖ'nün beşinci baskısında, 2 mm² başına ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu bulunan PTK'ler ve FTK'ler/OTK'ler için yüksek riskli farklılaşmış tiroid karsinomlarını vurgulamak amacıyla 'farklılaşmış yüksek dereceli tiroid karsinomu' (YDTK) adıyla yeni bir kategori tanıtılmıştır. Bu şekilde sınıflandırılan tümörler, PTK ile ilişkili nükleer atipiyi veya foliküler büyüme örüntüsünü ve ADTK tanısı için uygun olmayan özellikleri koruyor olabilir. Moleküler açıdan, YDTK'ler ve ADTK'ler, önceki lezyonun PTK veya FTK olmasına bağlı olarak BRAF veya RAS kaynaklı lezyonlar olabilir. İlginç bir şekilde, YDTK'ler çoğunlukla BRAF kaynaklı PTK'lerden türetilirken, ADTK'ler sıklıkla anormal RAS sinyali gösterir ve bu da FTK'ler ile FVPTK'ler arasında bir ilişki olduğunu düşündürür. Genel olarak, TERT promotörü ve TP53 gen mutasyonları gibi ek genetik değişiklikler gözlemlenmektedir. Ayrıca, ergenlerdeki bazı ADTK vakalarında mikro-RNA düzenleyicisi DICER1'deki mutasyonlarla bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (Chernock ve ark, 2020).

Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), epiteloid hücre, iğ hücresi, dev hücre, pleomorfik hücre, küçük hücre, skuamöz hücre, rabdoid, anjiyomatoid veya paucisellüler gibi farklı histolojik desenler gösterebilir; ancak, DSÖ

sınıflandırması, bu desenlere göre ATK alt tiplerini tanımlamamaktadır (Jannin ve ark, 2022).

DSÖ sınıflandırmasının dördüncü baskısında, tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu (SHK), anaplastik tiroid karsinomundan (ATK) ayrı bir kategori olarak yer almıştı; ancak, yapılan çalışmalar her ikisinin de klinik olarak benzer bir seyir izlediğini göstermiştir. Moleküler profillemeye, bu tanı belirsizliğini ortadan kaldırmıştır; çünkü tiroid SHK'lerinin büyük bir çoğunluğu BRAF p.V600E mutasyonlarını taşır ve TTF1 ile PAX8 immünoekspresyonu gösterir, bu da foliküler hücre kökenini doğrular. Ayrıca, tiroid SHK'leri, iyi farklılaşmış tiroid karsinomu ile birlikte görülebilir ve benzer şekilde, ATK'ların bir alt kümesi de skuamöz farklılaşma sergileyebilir. Bu durum, tiroid SHK'sini ayrı bir varlık olarak ele almak yerine, ATK'nin morfolojik bir deseni veya alt tipi olarak sınıflandırmayı mantıklı kılar (Gupta ve ark, 2022). Yeni sınıflama, BRAF ve MEK inhibitör tedavilerinin potansiyel faydasını göz önünde bulundurarak, ATK'li tüm hastalarda BRAF p.V600E mutasyonuna özgü VE1 immünohistokimyasının rutin kullanımını teşvik etmektedir.

Medüller Tiroid Karsinomu

Son dönemde, uluslararası bir çalışma medüller tiroid karsinomunun (MTK) iki kademeli bir derecelendirilmesini önermiştir. Bu öneri, tümör nekrozu ve yüksek mitotik sayım veya Ki67 proliferasyon indeksi gibi yüksek dereceli patolojik özellikler ile daha kötü hasta sonuçları arasındaki güçlü ilişkiye dayanmaktadır. Bu yaklaşım kullanılarak, MTK'ler aşağıdaki parametrelerden en az birinin varlığına göre yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılmaktadır:

- tümör nekrozu,
- 2 mm² başına ≥ 5 mitotik sayım ve/veya
- $\geq 5\%$ Ki67 proliferasyon indeksi

Bu çalışmada, MTK'lerin çoğunluğu (%75 civarı) düşük dereceli tümörlerdi ve nekroz yoktu, birkaç mitotik figür ve düşük Ki67 indeksi gösteriyordu. Bu derecelendirme sistemi, tümör-nod-metastaz (TNM) evresi, RET mutasyon durumu ve diğer çeşitli klinik parametrelerden bağımsız olarak, daha kötü sonuçların bağımsız bir öngörücüsüydü. Bu nedenle, daha yüksek tekrarılma ve olumsuz sonuç riski taşıyan hastaları belirlemek amacıyla DSÖ tiroid neoplazmaları sınıflandırmasının beşinci baskısında vurgulanmıştır (Pelizzo ve ark, 2023). Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, bu yaklaşımın nekrozlu odakların gözden kaçırılmaması için kapsamlı örnekleme yapılmasını

gerektirmesi ve Ki67 indeksinin en yüksek proliferatif aktiviteyi gösteren "sıcak nokta" alanlarında değerlendirilmesi gerektirir.

Tükürük Bezi Tipi Ve Histogenezi Belirsiz Tiroid Tümörleri

2022 DSÖ sınıflandırmasındaki önemli değişikliklerden biri, eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMEK) ve elek-morular varyant tiroid karsinomu gibi belirsiz histogenezi tiroid tümörlerini içeren yeni bir kategorinin eklenmesidir (Akhvlediani ve ark, 2024).

‘Papiller tiroid karsinomunun elek-morular varyantı’, DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısında ‘elek-morular tiroid karsinomu’ olarak yeniden adlandırılmıştır. Bu tümörlerin ayırt edici özelliği, nükleer ve sitoplazmik beta-katenin ekspresyonunun varlığıdır. İsim değişikliğinin sebepleri ise şunlardır (Boyraz ve ark, 2021):

(1) bu tümörlerde tiroglobulin ekspresyonu yoktur, genellikle PAX8 negatiftir (veya çok fokal/zayıf pozitif olabilir) ve yalnızca elek-form desenlere sahip fokal alanlarda TTF1 ekspresyonu vardır;

(2) kribriform alanlarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin anormal ekspresyonu not edilirken, morular bileşen foliküler hücre kökenli lezyonlarda gözlenmeyen CD5, CK5, CDX2 ve CD10 proteinlerini eksprese eder ve

(3) bu lezyonlar Wnt yolundaki genetik anormallikler, özellikle beta-kateninin nükleer lokalizasyonuna neden olan APC gen mutasyonları tarafından yönlendirilir.

Bu bulgulara dayanarak, bu lezyonun kesin histogenezi tartışmalıdır; ancak, foliküler hücre kökenli bir kaynak yerine başka bir kökeni olabileceğine dair argümanlar sunulmaktadır. Benzer şekilde, nadir görülen 'eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom'un kesin kökeni de henüz belirlenmemiştir. Bu tümörlerde PAX8 ve tiroglobulin ekspresyonu yoktur, ancak fokal ve değişken TTF1 immünoaktivitesi gözlemlenebilir. Moleküler analizler, foliküler hücre kökenli tiroid karsinomunda yaygın olarak görülen mutasyonları veya tükürük bezi örneklerinde sıklıkla gözlemlenen gen füzyonlarını göstermemektedir. p63 pozitifliği nedeniyle, bazı araştırmacılar bu lezyonların katı yuva hücrelerinden (ultimobranşiyal gövde kalıntı hücreleri) veya skuamöz metaplaziden kaynaklandığını öne sürmektedir; ancak bunun daha fazla analizle kanıtlanması gerekmektedir (Christofer ve ark, 2022).

Moleküler Biyobelirteçler

Güncel bilgilere göre, her bir tümörün gelişiminin altında yatan genetik değişikliklerin değerlendirilmesinin, patolojik özellikler, prognoz ve tedaviye göre nasıl sınıflandıracağımızı etkilediğine inanılmaktadır. Neredeyse tüm tiroid tümörleri histomorfolojik özellikler kullanılarak (bazen immünohistokimya ile) teşhis edilirken, özellikle geleneksel tedavi protokollerine zayıf yanıt veren vakalar için bu lezyonları moleküler bir bakış açısıyla karakterize etme ihtiyacı giderek artacaktır. Tiroid kanserinin gelişimi, hem erken sürücü değişiklikleri hem de geç olay değişikliklerini içeren çok adımlı bir süreçtir. İyi farklılaşmış tiroid karsinomları (PTK ve FTK) genellikle BRAF veya RAS mutasyonlarıyla ilişkilidir. BRAF kaynaklı olaylar arasında BRAF p.V600E mutasyonları ve ALK, BRAF, RET, NTRK1/3 ve MET'i içeren gen füzyonları bulunurken, RAS kaynaklı lezyonlar N/K/HRAS mutasyonları, BRAF (K601E), DICER1, PTEN ve PAX8::PPARG füzyonlarında mutasyonlar gösterir. Tümörler DHGTC, PDTC veya ACA'ya ilerlerse, TERT promotörü, TP53, hücre döngüsü genleri, kromatin yeniden şekillendirme genleri ve uyumsuzluk onarım genlerindeki mutasyonlar dahil olmak üzere ek genetik olaylar meydana gelir. DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısında, PTK'de RET füzyonlarını veya BRAF p.V600E mutasyonlarını ve PTK veya FTK'de NTRK1/3 ve ALK füzyonlarını tespit etmenin potansiyel terapötik değerini vurgulamak için dengeli bir yaklaşım benimsenmiştir. Ayrıca, tüm ATK'lerde BRAF p.V600E mutasyonları için refleks testlerin yapılmasının gerekliliği de vurgulanmıştır (Alzumaili & Sadow, 2023).

Kaynaklar

- Akhvlediani, G., Dzodzuashvili, E., Gabidzashvili, N., Arabuli, B., Tsomaia, K., & Jangavadze, M. (2024). Sclerosing Mucoepidermoid Carcinoma With Eosinophilia of the Thyroid: A Rare Case From Georgia and a Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 16(10), e72739. <https://doi.org/10.7759/cureus.72739>
- Alzumaili, B., & Sadow, P. M. (2023). Update on Molecular Diagnostics in Thyroid Pathology: A Review. *Genes*, 14(7), 1314. <https://doi.org/10.3390/genes14071314>
- Baloch, Z. W., Asa, S. L., Barletta, J. A., Ghossein, R. A., Juhlin, C. C., Jung, C. K., LiVolsi, V. A., Papotti, M. G., Sobrinho-Simões, M., Tallini, G., & Mete, O. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*, 33(1), 27–63. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>
- Bischoff, L. A., Ganly, I., Fugazzola, L., Buczek, E., Faquin, W. C., Haugen, B. R., McIver, B., McMullen, C. P., Newbold, K., Rocke, D. J., Russell, M. D., Ryder, M., Sadow, P. M., Sherman, E., Shindo, M., Shonka, D. C., Jr, Singer, M. C., Stack, B. C., Jr, Wirth, L. J., Wong, R. J., ... Randolph, G. W. (2024). Molecular Alterations and Comprehensive Clinical Management of Oncocytic Thyroid Carcinoma: A Review and Multidisciplinary 2023 Update. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 150(3), 265–272. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.4323>
- Boucai, L., Zafereo, M., & Cabanillas, M. E. (2024). Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*, 331(5), 425–435. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.26348>
- Boyras B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nosé V & Mete O 2021 Cribriform-morular thyroid carcinoma is a distinct thyroid malignancy of uncertain cytogenesis. *Endocrine Pathology* 32 327–335. (<https://doi.org/10.1007/s12022-021-09683-0>)
- Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, Hill DA, Fahiminiya S, Shah T, Chong AS, Aqil B, Mehrad M & Giordano TJ et al. 2020 Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Modern Pathology* 33 1264–1274. (<https://doi.org/10.1038/s41379-020-0458-7>)
- Chiba, T. (2024). Molecular Pathology of Thyroid Tumors: Essential Points to Comprehend Regarding the Latest WHO Classification. *Biomedicines*, 12(4), 712.
- Christofer Juhlin, C., Mete, O., & Baloch, Z. W. (2022). The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-related cancer*, 30(2), e220293. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>

- Cirello, V., Gambale, C., Nikitski, A. V., Masaki, C., Roque, J., & Colombo, C. (2024). Poorly differentiated thyroid carcinoma: molecular, clinico-pathological hallmarks and therapeutic perspectives. *Panminerva medica*, 66(2), 155–173. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.23.05040-1>
- Doerfler WR, Nikitski AV, Morariu EM, Ohori NP, Chiosea SI, Landau MS, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Yip L & Manroa P 2021 Molecular alterations in Hürthle cell nodules and preoperative cancer risk. *Endocrine-Related Cancer* 28 301–309. (<https://doi.org/10.1530/ERC-20-0435>)
- Goswami, P. R., Singh, G., Patel, T., & Dave, R. (2024). The WHO 2022 Classification of Renal Neoplasms (5th Edition): Salient Updates. *Cureus*, 16(4), e58470. <https://doi.org/10.7759/cureus.58470>
- Gupta, S., Guo, R., & Erickson, L. A. (2022). Anaplastic Thyroid Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma Pattern. *Mayo Clinic proceedings*, 97(8), 1584–1585. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.019>
- Harahap, A. S., & Jung, C. K. (2024). Cytologic hallmarks and differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma subtypes. *Journal of pathology and translational medicine*, 58(6), 265–282. <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.10.11>
- Huang, J., Sun, W., Zhang, Q., Wang, Z., Dong, W., Zhang, D., Lv, C., Shao, L., Zhang, P., & Zhang, H. (2021). Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Diagnosed According to the Turin Criteria. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 27(5), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.epr.2020.11.008>
- Ito Y, Hirokawa M, Miyauchi A, Higashiyama T, Kihara M, Miya A. Prognostic significance of the proportion of tall cell components in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2017;41:742–7. doi: 10.1007/s00268-016-3784-7.
- Jannin, A., Escande, A., Al Ghuzlan, A., Blanchard, P., Hartl, D., Chevalier, B., Deschamps, F., Lamartina, L., Lacroix, L., Dupuy, C., Baudin, E., Do Cao, C., & Hadoux, J. (2022). Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers*, 14(4), 1061. <https://doi.org/10.3390/cancers14041061>
- Juhlin CC, Stenman A & Zedenius J 2021 Macrofollicular variant follicular thyroid tumors are DICER1 mutated and exhibit distinct histological features. *Histopathology* 79 661–666. (<https://doi.org/10.1111/his.14416>)
- Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(5), 703–718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>

- Lam A. K. (2022). Histopathological Assessment for Papillary Thyroid Carcinoma. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2534, 93–108. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_7
- Lebrun, L., & Salmon, I. (2024). Pathology and new insights in thyroid neoplasms in the 2022 WHO classification. *Current opinion in oncology*, 36(1), 13–21. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000001012>
- Mahjabin, F. N. U., Gonsalves, C., Drew, P. A., Mukhtar, F., & Leon, M. E. (2024). Understanding and Overcoming the Pitfalls in Cytopathological Diagnosis of Hyalinizing Trabecular Tumor of Thyroid. *International Journal of Surgical Pathology*, 32(1), 91-96.
- Mete, O., & Asa, S. L. (2012). Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Advances in anatomic pathology*, 19(6), 363–373. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318271a5ac>
- McFadden DG & Sadow PM 2021 Genetics, diagnosis, and management of Hürthle cell thyroid neoplasms. *Frontiers in Endocrinology* 12 696386. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696386>)
- Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, Chiosea SI, Seethala RR, Roy S & Condello V et al.2019 GLIS rearrangement is a genomic hallmark of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. *Thyroid* 29 161–173. (<https://doi.org/10.1089/thy.2018.0791>)
- Pelizzo, M. R., Mazza, E. I., Mian, C., & Merante Boschini, I. (2023). Medullary thyroid carcinoma. *Expert review of anticancer therapy*, 23(9), 943–957. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2247566>
- Williams, M. D., Liu, Z., Rossi, E. D., Agarwal, S., Ryška, A., Ghuzlan, A. A., ... & Nikiforov, Y. E. (2025). Seven years of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): rate of acceptance and variation of diagnostic approaches across different continents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(1), 166-175.
- Wong, K. S., Dong, F., Telatar, M., Lorch, J. H., Alexander, E. K., Marqusee, E., Cho, N. L., Nehs, M. A., Doherty, G. M., Afkhami, M., & Barletta, J. A. (2021). Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 31(6), 933–940. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0668>
- Xu, B., Reznik, E., Tuttle, R. M., Knauf, J., Fagin, J. A., Katabi, N., Dogan, S., Aleynick, N., Seshan, V., Middha, S., Enepekides, D., Casadei, G. P., Solaroli, E., Tallini, G., Ghossein, R., & Ganly, I. (2019). Outcome and molecular characteristics of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine*, 64(1), 97–108. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01848-6>

Yoo, S. K., Lee, S., Kim, S. J., Jee, H. G., Kim, B. A., Cho, H., Song, Y. S., Cho, S. W., Won, J. K., Shin, J. Y., Park, doJ., Kim, J. I., Lee, K. E., Park, Y. J., & Seo, J. S. (2016). Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS genetics*, 12(8), e1006239. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006239>

BÖLÜM 9

Endometrium Karsinomlarında Tanıda Güncel Gelişmeler

Neslihan Kaya Terzi¹

¹ Doç Dr, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0001-8184-4691

Giriş

Endometrial karsinom (EK), gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik malignite olarak bilinir (Siegel ve ark, 2024). Son on yıl içinde endometrial kanserin insidansı ve mortalitesi giderek artmıştır (Jemal ve ark, 2017). Kısa vadeli sonuçlar genellikle olumsuzdur ve mevcut tedavi yaklaşımları, ileri evre veya tekrarlayan EK'li hastalarda etkisiz kalmaktadır. Tümörlerin başlangıçtaki ilkel bölge tabanlı sınıflandırması, patologların ve epidemiyolojik çalışmaların önemli katkılarıyla evrilmiş ve korpus uteri dahil olmak üzere çok sayıda farklı bölgeyi etkileyebilen çeşitli tümör hastalıklarını ortaya koymuştur (Kuhn ve ark, 2024). Ancak, Bokhman'ın ikili patogenetik modeli, son otuz yıldır klinik ve deneysel araştırmalar için temel bir kavramsal çerçeve olarak hizmet etmekte olup, EK'lerin farklı histolojik görünümlerini basitleştirmiştir (World Health Organization Female Genital Tumours, 2020).

Otomatikleşen ve genişleyen moleküler tekniklerin kullanımı, özellikle biyolojik bilimlerde olmak üzere birçok bilgi alanında devrim yaratmıştır. Onkoloji alanında moleküler karakterizasyon, histopatolojik sınıflamadan birleşik histo-moleküler bir sınıflamaya geçişi mümkün kılarak, çok sayıda tümör tipinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Moleküler genetik karakterizasyon, prognostik ve terapötik açıdan farklı etkileri olan en az dört farklı içsel moleküler EK tipi tanımlanarak, EK çeşitliliğini daha belirgin hale getirmiştir (Loukovaara ve ark, 2022). Bu yeni yaklaşım, tanının öznelliğini azaltma potansiyeli taşıdığı için cazip olmakla birlikte, hâlâ olgunlaşmamış ve risk taşıyan bir alandır. Özellikle, moleküler sınıflandırma, Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından endometrioid, seröz ve karışık histotipler de dahil olmak üzere multipl çalışmalara dayanarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bazı histotipler bu sınıflandırmada yer almamış ve moleküler tiplerle EK histotipleri arasındaki ilişki belirtilmiş olsa da, endometrioid olmayan EK'lerde prognostik etkileri hala eksik araştırılmış ve kusurludur.

Belirli bir sınıflandırmanın geçerliliği, önerildiği ve kullanıldığı tarihten en az on yıl sonra doğrulanır; bu süreç genellikle uzun vadeli geçerliliği sağlanana kadar uygulama ve araştırma gerektirebilir. EK'ye yönelik son on yıldaki çalışmalar, moleküler sınıflandırmanın eksikliklerini belirlemeye ve önceki, uzun süreli sınıflamaları karşılaştırmaya başlamıştır. Yeni ve gelişen kavramlar, özellikle patologlar ve jinekolojik onkologlar gibi uygulayıcı klinisyenler için karmaşık olabilir (Hiller ve ark, 2023).

Geleneksel histopatolojik alt tipleme ve derecelendirme şemalarının, özellikle yüksek dereceli EK vakalarında, tekrarlanabilirlik ve prognostik kapasite

açısından sınırlamaları göz önüne alındığında, yardımcı teknikler EK alt sınıflandırması için daha objektif ve tekrarlanabilir bir araç sunmaktadır. Başlangıçta, immünohistokimya (İHK) boyama yöntemleri ve daha yakın bir dönemde moleküler belirteçler ya da bu tekniklerin birleşimi, EK'lerin alt sınıflandırılmasında etkinliklerini ortaya koymuştur (McConechy ve ark, 2012). Farklı tümörlerdeki mutasyon modellerini anlamak, alt sınıflandırmalar için tanısal değer taşıırken, aynı zamanda hastaların risk tabakalaşması ve hedefli tedavi stratejilerinin uygulanması için belirli moleküler hedeflerin tanımlanması açısından da büyük önem taşımaktadır.

2013 yılında, TCGA, çoklu bir çalışmaya dayanarak endometrial karsinomların dört ana moleküler alt tipini tanımlayan öncü bir çalışma yayınlamıştır: POLE (DNA Polimeraz Epsilon) ultramutasyona uğramış, mikrosatelit instabilitesi (MSI) hipermutasyona uğramış, düşük kopya sayısı ve yüksek kopya sayısı. Bu moleküler farklılıklar, ilerleme içermeyen sağ kalım (PFS) açısından biyolojik olarak anlamlı ve önemli bir fark yaratmaktadır. Özellikle, POLE geninin (bir DNA onarım geni) ekzonükleaz alanını etkileyen yeni mutasyonlar tanımlanmış ve bunlar son derece olumlu bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan, en kötü prognoz yüksek kopya sayısı ile ilişkilendirilmişken, mikrosatelit instabilitesi hipermutasyona uğramış ve düşük kopya sayısı olan alt tipler ise orta düzeyde prognoz göstermektedir (Travaglino ve ark, 2020).

Bundan sonra, Leiden ve Vancouver'dan iki araştırma grubu, kapsamlı, zahmetli ve erişilemez teknolojilerden kaçınarak endometrial karsinomu moleküler olarak sınıflandırmak için daha pratik ve basit bir yaklaşım geliştirmeyi araştırmıştır (Talhouk ve ark, 2015; Stelloo ve ark, 2015). Leiden grubu, İHK boyama (ARID1A, β -katenin, östrojen reseptörü, MLH1, MSH2, MSH6, p53, PMS2, progesteron reseptörü ve PTEN dahil) ve mikrosatelit instabilitesi ile birlikte POLE ve TP53 gibi EK'de sıkça mutasyona uğrayan 15 gende sıcak nokta mutasyon analizi içeren moleküler analizlerin bir kombinasyonunu incelemiştir. Bu çalışma, 116 yüksek riskli invaziv EK'yi (evre I-III'ün endometrioid olmayan EK'si veya herhangi bir derece ve evre II-III'ün endometrioid EK'si, belgelenmiş lenfovasküler boşluk invazyonu veya evre IB'deki derece 3 evre IA EK'yi) incelemiş, ayrıca 86 endometrioid EK, 12 seröz EK ve 18 berrak hücreli EK dahil edilmiştir. Leiden çalışması, EK'lerin %38'inin belirgin bir moleküler profili olmadığı (NSMP), %34'ünün p53 mutanlığı olduğu, %16'sının MSI gösterdiği ve %12'sinin POLE mutasyonu (POLEmut) olduğu dört moleküler alt grup tanımlamıştır. Prognostik olarak, hem POLEmut hem de MSI gruplarında uzak metastazlar tespit edilmemiş ve bu gruplar, NSMP ve

p53mut gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi 5 yıllık sağ kalım oranları (PFS) göstermiştir. Ayrıca, p53mut grubu ile karşılaştırıldığında genel sağkalım (OS) açısından da iyileşmeler gözlemlenmiştir (Arciuolo ve ark, 2022; Galant ve ark, 2024).

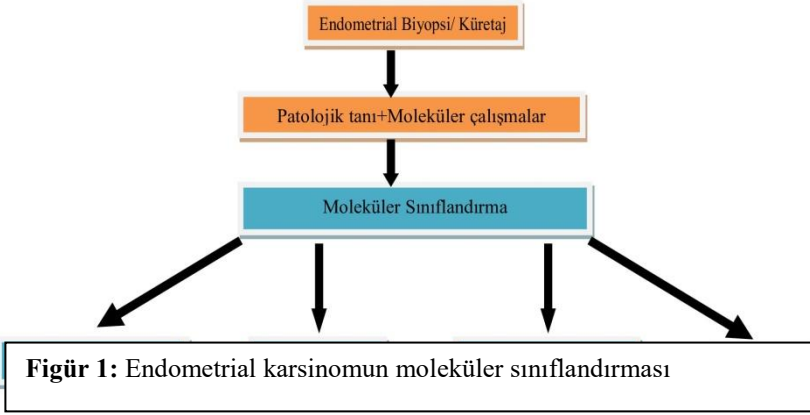
Son on yılda endometrial karsinomun teşhis ve tedavisindeki en önemli ilerlemelerden biri, bu karsinomların moleküler düzeyde ayırt edilmesi ve sınıflandırılması olmuştur. Moleküler özellikler, tekrarlama riskini ve dolayısıyla sağkalım oranını tahmin etmek için kullanılabilmektedir (Berek ve ark, 2023). Muhtemelen en etkili moleküler sınıflandırma, TCGA tarafından önerilen sınıflamadır (Espinosa ve ark, 2024) ve endometrial karsinomları dört ana kategoriye ayırmaktadır:

1. POLE/ultramutasyona uğramış, POLE ekzonükleazında somatik inaktivasyon mutasyonlarıyla karakterize edilen ve yüksek mutasyon yükü (ultramutasyon) gösteren tümörler. POLEmut taşıyan tümörler, histolojik dereceden bağımsız olarak mükemmel bir prognoza sahiptir;
2. Mikrosatelit instabilitesi - yüksek/hipermutasyona uğramış, endometrial endometrioid karsinomlar (EEK'ler) veya mikrosatelit instabilitesi olan farklılaşmamış karsinomlarla karakterize edilen ve orta düzeyde prognoza sahip tümörler;
3. Yüksek TP53 mutasyonları (%95) ve oldukça kötü bir prognoz ile somatik kopya sayısında değişiklik gösteren yüksek/seröz benzeri tümörler. Bu tümörlerin çoğu seröz karsinomlar olmakla birlikte, %25'lik kısmı endometrioid (çoğunlukla yüksek dereceli) ve karsinosarkomlardır;
4. Düşük kopya sayısı değişikliği ve düşük mutasyon yükü gösteren EEK'ler ve koloid karsinomlar, somatik kopya sayısında düşük değişiklikler; bu grupta, östrojen reseptör ekspresyonu ve histolojik derece prognozu etkilemektedir [4,5].

TCGA tarafından geliştirilen moleküler tabanlı sınıflama, üç immünohistokimyasal belirteç (p53, MSH6 ve PMS2) ve bir moleküler test (patojenik POLEmut için analiz) içeren basitleştirilmiş bir klinik uygulamaya dönüştürülebilir. Bu yaklaşım, endometrial karsinomu dört gruba ayırır (Figür 1):

- POLEmut,

- MMRd,
- p53 anormal (mutasyon tip-mut) ve
- NSMP.



2020 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması'na göre, anormal p53 boyama, tümör hücrelerinde güçlü nükleer ekspresyon (%80'den fazla), ekspresyonun tamamen yokluğu veya iç kontrol tutan nadiren kesin sitoplazmik ekspresyon ile karakterize edilir (World Health Organization Female Genital Tumours, 2020).

Moleküler sınıflandırma, morfolojik olarak belirsiz ve karışık hücreli EK tanımlamak ve yanlışlıkla diğer agresif histotiplerle karıştırılabilecek, zor desenlere sahip endometrioid EK'leri doğru bir şekilde ayırt etmek için geçerli bir tanı aracı olarak gösterilmektedir. Seröz EK ve karsinosarkom neredeyse her zaman p53mut özellik gösterdiği için, bu EK histotiplerinde alternatif moleküler bulgular söz konusu olduğunda, histopatolojik tanının yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir. Moleküler sınıflandırma, bazen örtüşen morfolojiye sahip, ancak tıbbi yönetim açısından farklı sonuçlar doğuran POLEmut ve p53mut neoplazmalarını, prognostik spektrumun uç noktalarını temsil eden derece 3 endometrioid karsinomlarda son derece yararlı bir araçtır (Vaziri Fard ve ark, 2024). Buna karşın, her zaman yüksek riskli ve düşük riskli prognostik gruplara ait olan geleneksel seröz EK ya da karsinosarkom ve düşük evreli, düşük dereceli endometrioid EK'lerde moleküler sınıflandırma oldukça gereksizdir. Ayrıca, çoğu meslek derneği tarafından önerilen evrensel MMR testinin uygulanması, ailevi kanser riski taşıyan, özellikle Lynch sendromu ile ilişkili hastaların tanımlanmasına olanak tanır (Kato ve ark, 2024). Son olarak, EK

moleküler sınıflandırmasının en umut verici uygulaması, belirli hedefli tedavilere duyarlı ve uygun hastaları tanımlama yeteneğiyle ilgilidir. Bu potansiyel, şu anda büyük ölçüde devam eden klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

POLE mutasyonu

Alfa ve delta polimerazları arasında yer alan polimeraz epsilon (Pol ε), DNA replikasyonunda kritik bir rol oynayan önemli enzimlerden biridir. Bu enzim, bir dizi alt birimden oluşur ve en büyük alt birimi olan p261, hem katalitik hem de ekzonükleazik aktiviteye sahiptir. p261, POLE geni tarafından kodlanır. Replikasyon sırasında Pol ε, hatalı bazları tanıyıp düzeltmek ve ekzonükleazik aktivite nedeniyle uyumsuz bazları değiştirmekle sorumludur. POLE genindeki mutasyonlar, Pol ε'nin kusurlu aktiviteleri nedeniyle moleküler değişikliklerin birikmesine yol açar. MMR (mikrosatelit hatalarını onaran) eksikliği olan tümörlerin aksine, Pol ε eksikliği olan tümörler genellikle mikrosatelit stabilitesine sahiptir. Ancak, bu tümörler daha fazla mutasyona (>100 mutasyon/Mb) ev sahipliği yapar ve bu nedenle ultra-mutasyona uğramış olarak nitelendirilirler (Casey ve ark, 2021).

POLE mutasyonlarının, genellikle olumlu bir prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. POLE mutasyonları, inflamatuvar yanıtı yükselten ve sitotoksik lenfositlerin toplanmasını teşvik eden bir etkiye yol açtığı belirtilmiştir. Vahşi tip POLE (POLEwt) ile karşılaştırıldığında, POLE mutasyonlarına sahip tümörlerde daha yüksek miktarda sitotoksik T lenfosit (CD3+/CD8+) bulunduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, Bellone ve arkadaşları POLE mutasyonu olan EK örneklerinde, PD-1 aşırı ekspresyonu gösteren T helper lenfositlerinin (CD3+/CD4+) yüksek oranda infiltre olduğunu raporlamıştır. Bu bulgular, POLEmut olan hastaların olumlu prognozlarının yüksek tümör immünogenitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. POLEmut'ların, farklı sinyal yolları üzerindeki etkisi nedeniyle hastaların prognozunu iyileştirebileceği ve potansiyel yeni terapötik yaklaşımlar için hedef olabileceği öne sürülmektedir. POLE genindeki patojenik varyantlar, DNA dizilemesi ile tespit edilebilir ve bu sayede EK'nin POLEmut alt tipi olarak sınıflandırılmasını sağlar. Patojenik olmayan varyantlara sahip tümörler ise POLEmut olarak sınıflandırılmaz (Galant ve ark, 2024)

MMR Eksikliği (dMMR)

MMR (Mikrosatelit Düzeltme) sistemi, DNA replikasyonu sırasında uyumsuz bazları tanımlamak ve onarmak için gerekli olan yedi proteinden oluşur. Bu proteinler, MLH-1 (MutL homolog 1), MLH-3 (MutL homolog 3), MSH-2 (MutS

homolog 2), MSH-3 (MutS homolog 3), MSH-6 (MutS homolog 6), PMS-1 (postmeyotik ayrışma 1) ve PMS-2 (postmeyotik ayrışma 2) olarak sıralanabilir. Klinik açıdan önemli olduğu düşünülen proteinler arasında MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 yer alır. Replikasyon sırasında uyumsuz bazları tanıyan MSH-2/MSH-6 kompleksi ve bu uyumsuzlukları onaran MLH-1/PMS-2 dimerleri birlikte çalışarak DNA düzeltme mekanizmasını gerçekleştirir (Arciuolo ve ark, 2022).

Bir veya daha fazla proteinin disfonksiyonu veya düşük ekspresyonu nedeniyle ortaya çıkan dMMR, DNA onarımındaki bozukluklarla ilişkilidir ve bu durum mutasyonların birikmesine ve MSI'ya yol açar. Mikrosatelitler, genellikle kodlayıcı olmayan bölgelerde bulunan, insan genomunda yer alan ve tandem tekrarlarına sahip kısa DNA dizileridir. Mikrosatelit instabilitesi, mikrosatelitlerin uzunluğundaki değişikliklerle karakterize edilir. Yüksek MSI (MSI-H), özellikle kolorektal kanser ve kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser gibi hastalıkların yanı sıra, EK gibi farklı tümör tiplerinin karsinogeneze yatkınlığını gösteren bir belirteçtir (Taieb ve ark, 2022).

MSI-H/dMMR fenotipi, MMR proteinlerini kodlayan genlerdeki patojenik varyantlar nedeniyle kalıtsal kanser yatkınlıkları olan Lynch sendromlu hastalarda görülebilir. Lynch sendromu, tip II bağırsak dışı dokularda kanser oluşumuna yatkınlık sağlar ve tüm EK vakalarının yaklaşık %3'üyle ilişkilidir. EK'nin dMMR alt tipi, genellikle orta düzeyde prognoza sahip bir alt tür olarak kabul edilir (Elze ve ark, 2023).

dMMR ve MSI Tespiti

Tümör dokusundaki MMR protein ekspresyonu, İHK boyama yöntemi ile değerlendirilebilir ve analiz edilebilir. En sık görülen dört kusurlu MMR proteini olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2, bu şekilde analiz edilebilir. Dört yaygın anormal İHK paterni bulunmaktadır: MLH-1 ve PMS-2 kaybı, MSH-2 ve MSH-6 kaybı, izole MSH-6 kaybı ve izole PMS-2 kaybı. İzole MLH-1 veya MSH-2 ekspresyon kaybı nadiren görülür. Tanıyı daha maliyet etkin hale getirmek amacıyla, yalnızca iki proteinden (MSH-6 ve PMS-2) oluşan bir panel kullanılabilir; ancak bazı yayınlar bu yaklaşımı önermemektedir. İHK uygulaması sırasında, özellikle alışılmadık boyama desenleri elde edildiğinde, sonuçların yorumlanması konusunda deneyimli bir patolog tarafından dikkatli bir inceleme yapılması gerekmektedir. Zayıf veya yok MMR protein ekspresyonu genellikle teknik sorunlardan kaynaklanabilir ve bu durum dahili bir kontrolle karşılaştırılarak dikkatlice yorumlanmalıdır. Ayrıca, MLH-1 protein ekspresyon

kaybı, MLH-1 mutasyonu olmadan MLH-1 gen promotör metilasyonunun bir sonucu olabilir (Mendiola ve ark, 2023).

Endometrial kanser hastalarında, moleküler yöntemlerin tek başına kullanımının yeterli olmayabileceği öne sürülmüş, ancak İHK testlerinin bu yöntemlere değerli bir tamamlayıcı olabileceği belirtilmiştir. Tekniğin uygulanabilirliği göz önünde bulundurulduğunda, erişilebilirlik ve uygulanabilirlik önemli faktörlerdir. İHK boyama işlemi, daha düşük maliyetli ve daha erişilebilir yorumlanabilir olması nedeniyle PCR veya dizileme temelli yöntemlere kıyasla klinik uygulamada daha kolay uygulanabilir gibi görünmektedir. Ancak bazı araştırmacılar, duyarlılığın maksimuma çıkarılması ve MMR işlev bozukluklarının gözden kaçırılma riskinin en aza indirilmesi için, bir hastada her iki yöntemin bir arada kullanılmasını önermektedir (Galant ve ark, 2024)

p53 anormalliği

p53, hücre çekirdeklerinde ve sitoplazmada bulunan bir proteindir. Gen ekspresyonu, hücre döngüsü ve apoptoz düzenlemedeki kritik rolü nedeniyle genellikle "genomun koruyucusu" olarak tanımlanır. Ayrıca, hasarlı DNA'nın onarımı ve bu süreçlerin kontrolü açısından da önemli bir işlev üstlenir. p53, TP53 geninin ürünü olan baskılayıcı bir proteindir ve genetik mutasyonlar açısından en sık değişen genlerden biri olarak karşımıza çıkar, bu durum EK için de geçerlidir. TP53 genindeki değişikliklerin klinik önemi ve tümör gelişimine olan etkileri, bu mutasyonların geniş çeşitliliği nedeniyle karmaşık bir konudur. p53 anormalliği, EK hastalarında kötü prognoz ve yüksek ölüm oranları ile ilişkilendirilen bir alt tip olarak tanımlanır. Genellikle anormal p53 protein ekspresyonu, İHK boyama yöntemi ile tespit edilir, ancak daha hassas bir analiz için yeni nesil dizileme ile TP53 patojenik varyantlarının belirlenmesi de mümkündür. İHK incelemesinde, hem güçlü hem de yok p53 protein ekspresyonu, p53abn olarak değerlendirilmelidir (Huvila ve ark, 2023).

Belirli Bir Moleküler Profil Olmayan Grup (NSMP)

NSMP, EK vakalarının en büyük ve en heterojen grubunu kapsayan bir alt türdür. NSMP endometrial kanserleri, uyumsuzluk onarım kusurlarının yokluğu, p53 anormallikleri ve POLE genindeki patojenik varyantlarla karakterize edilir. Ayrıca, bu tümörler genellikle yüksek östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu gösterir. NSMP, esas olarak orta düzeyde prognoza sahip bir alt tür olarak kabul edilmekle birlikte, bazen zayıf prognozla ilişkilendirilmektedir (Onoprienko ve ark, 2024).

NSMP, belirli bir biyobelirteç ile tanımlanmadığı için tanı koyma açısından sorunlu bir alt türdür. NSMP alt tipi, mevcut yeni verilerle birlikte daha küçük kategorilere ayrılacak heterojen bir EK grubu olarak değerlendirilmektedir (Lindemann ve ark, 2024).

NSMP tanısı, belirli bir biyobelirtecin doğrulanmasından ziyade, üç ana alt tipin dışlanması ile konulabilir. EK'nin derecesi, evresi, histotipi ve lenfovasküler invazyonu gibi klinik özellikler, tedavi kararlarının alınmasında önemli rol oynar (Kuhn ve ark, 2024).

Çoklu Sınıflandırıcılar

EK hastalarının küçük bir yüzdesinin (yaklaşık %3-6) birden fazla genetik bozukluğa sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür vakalar "çoklu sınıflandırıcılar" olarak adlandırılmaktadır. Tedavi kararlarını etkileyen en zorlu faktörlerden biri, p53 ve POLE mutasyonlarının anormal ekspresyonudur; bu nedenle, p53 anormal alt tipi kötü prognoza sahip bir grup olarak kabul edilirken, POLEmut alt tipinin prognozu daha olumludur. Ancak, POLEmut-p53anormal EK'li hastaların POLEmut alt tipine benzer sonuçlar gösterdiği ve bu hastaların POLEmut alt tipindekiler gibi tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Ayrıca, MMR eksikliği ve anormal p53 ekspresyonu gösteren hastaların dMMR alt tipi olarak sınıflandırılması önerilmektedir. POLEmut ve dMMR'nin (üçlü sınıflandırıcılar, yani dMMR-POLEmut-p53anormal alt tipi dahil) eşzamanlı oluşumu ile ilgili bilgiler yetersizdir ve bu konu dikkatlice ele alınmalıdır. NGS kullanılarak patojenik bir POLEmut tespit edilmesi veya mutasyonun en yaygın on bir patojenik POLE varyantından sekizine karşılık gelmesi durumunda, dMMR-POLEmut hastalarının POLEmut olarak geçici olarak sınıflandırılması önerilmiştir (León-Castillo ve ark, 2020).

Prognostik Etki

p53mut moleküler grubu, EK hastaları arasında prognostik olarak en kötü sonuçları yansıtarak, invaziv olmayan evrede bile olağanüstü bir yayılma riski gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut bilimsel veriler, klinikopatolojik faktörlerin sonuca etkisini desteklemektedir. Özellikle, geleneksel olumsuz klinikopatolojik değişkenler, p53 mutasyonunun olumsuz prognozunu daha da şiddetlendirmektedir; ancak histotipin bu süreçteki rolü hala tartışmalı olmaktadır. TCGA çalışmasında dikkat çeken bir yenilik ise, POLEmut grubunun, adjuvan tedavi, histolojik derecelendirme, lenfovasküler invazyon ve TP53 mutasyonu gibi çeşitli klinikopatolojik prognostik faktörlerden bağımsız olarak son derece olumlu bir şekilde davrandığıdır. Özellikle, POLEmut ile

ilişkili EK'ler genellikle yüksek dereceli olsalar da sınırlı miyometriyal infiltrasyon, erken evreler (I–II) ve belki de N0 (lenf nodu negatif) ile karakterizedir. Ancak, bu alt grubun sınırlı sayıda olması ve mevcut verilerle sınırlı bilgi nedeniyle, hala cevapsız birçok soru bulunmaktadır. Bu sorular arasında, POLEmut'un endometrioid olmayan histotiplerde de olumlu prognoz gösterip göstermediği, konservatif cerrahinin tüm POLEmut hastaları için tek başına güvenli bir tedavi seçeneği olup olmadığı ve hangi hastaların veya hangi adjuvan tedavilerin POLEmut hastalarında daha faydalı olacağı yer almaktadır (Arciuolo ve ark, 2022).

Kaynaklar

- Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., Raimondo, D., Santoro, A., Russo, D., Varricchio, S., Casadio, P., Inzani, F., Seracchioli, R., Mollo, A., Mascolo, M., & Zannoni, G. F. (2022). TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11684. <https://doi.org/10.3390/ijms231911684>
- Berek, J. S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., Lindemann, K., Mutch, D., Concin, N., & Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee (2023). FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 162(2), 383–394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- Casey, L., & Singh, N. (2021). POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 40(1), 5–16. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000710>
- Elze, L., van der Post, R. S., Vos, J. R., Mensenkamp, A. R., de Hullu, M. S. C., Nagtegaal, I. D., Hoogerbrugge, N., de Voer, R. M., & Ligtenberg, M. J. L. (2023). Microsatellite instability in noncolorectal and nonendometrial malignancies in patients with Lynch syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 115(7), 853–860. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad063>
- Espinosa, I., D'Angelo, E., & Prat, J. (2024). Endometrial carcinoma: 10 years of TCGA (the cancer genome atlas): A critical reappraisal with comments on FIGO 2023 staging. *Gynecologic oncology*, 186, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.04.008>
- Galant, N., Krawczyk, P., Monist, M., Obara, A., Gajek, Ł., Grenda, A., Nicoś, M., Kalinka, E., & Milanowski, J. (2024). Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *International journal of molecular sciences*, 25(11), 5893. <https://doi.org/10.3390/ijms25115893>
- Hiller, G. G. R., Höhn, A. K., Mayr, D., Brambs, C. E., & Horn, L. C. (2023). Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick [Molecular classification of endometrial carcinoma-a short summary for clinical use]. *Pathologie (Heidelberg, Germany)*, 44(6), 392–400. <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01238-w>
- Huvila, J., Thompson, E. F., Vanden Broek, J., Lum, A., Senz, J., Leung, S., Gilks, C. B., Köbel, M., McAlpine, J. N., & Jamieson, A. (2023). Subclonal p53

- immunostaining in the diagnosis of endometrial carcinoma molecular subtype. *Histopathology*, 83(6), 880–890. <https://doi.org/10.1111/his.15029>
- Jemal A., Ward E.M., Johnson C.J., Cronin K.A., Ma J., Ryerson B., Mariotto A., Lake A.J., Wilson R., Sherman R.L., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109:djx030. doi: 10.1093/jnci/djx030.
- Kato, M. K., Fujii, E., Asami, Y., Momozawa, Y., Hiranuma, K., Komatsu, M., Hamamoto, R., Ebata, T., Matsumoto, K., Ishikawa, M., Kohno, T., Kato, T., Yoshida, H., & Shiraishi, K. (2024). Clinical features and impact of p53 status on sporadic mismatch repair deficiency and Lynch syndrome in uterine cancer. *Cancer science*, 115(5), 1646–1655. <https://doi.org/10.1111/cas.16121>
- Kuhn, E., Gambini, D., Runza, L., Ferrero, S., Scarfone, G., Bulfamante, G., & Ayhan, A. (2024). Unsolved Issues in the Integrated Histo-Molecular Classification of Endometrial Carcinoma and Therapeutic Implications. *Cancers*, 16(13), 2458. <https://doi.org/10.3390/cancers16132458>
- León-Castillo, A., Gilvazquez, E., Nout, R., Smit, V. T., McAlpine, J. N., McConechy, M., Kommoss, S., Brucker, S. Y., Carlson, J. W., Epstein, E., Rau, T. T., Soslow, R. A., Ganesan, R., Matias-Guiu, X., Oliva, E., Harrison, B. T., Church, D. N., Gilks, C. B., & Bosse, T. (2020). Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *The Journal of pathology*, 250(3), 312–322. <https://doi.org/10.1002/path.5373>
- Lindemann, K., Kildal, W., Kleppe, A., Tobin, K. A. R., Pradhan, M., Isaksen, M. X., Vlatkovic, L., Danielsen, H. E., Kristensen, G. B., & Askautrud, H. A. (2024). Impact of molecular profile on prognosis and relapse pattern in low and intermediate risk endometrial cancer. *European journal of cancer (Oxford, England:1990)*, 200, 113584. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113584>
- Loukovaara, M., Pasanen, A., & Bützow, R. (2022). Molecular classification of endometrial carcinoma: a clinically oriented review. *Journal of clinical pathology*, jclinpath-2022-208345. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2022-208345>
- McConechy M.K., Ding J., Cheang M.C., Wiegand K., Senz J., Tone A., Yang W., Prentice L., Tse K., Zeng T., et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J. Pathol.* 2012;228:20–30. doi: 10.1002/path.4056.
- Mendiola, M., Heredia-Soto, V., Ruz-Caracuel, I., Baillo, A., Ramon-Patino, J. L., Escudero, F. J., Miguel, M., Pelaez-Garcia, A., Hernandez, A., Feliu, J.,

- Hardisson, D., & Redondo, A. (2023). Comparison of Methods for Testing Mismatch Repair Status in Endometrial Cancer. *International journal of molecular sciences*, 24(19), 14468. <https://doi.org/10.3390/ijms241914468>
- Onoprienko, A., Hofstetter, G., Muellauer, L., Dorittke, T., Polterauer, S., Grimm, C., & Bartl, T. (2024). Prognostic role of transcription factor *ARID1A* in patients with endometrial cancer of no specific molecular profile (NSMP) subtype. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 34(6), 840–846. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-005111>
- Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74:12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
- Stelloo E., Bosse T., Nout R.A., MacKay H.J., Church D.N., Nijman H.W., Leary A., Edmondson R.J., Powell M.E., Crosbie E.J., et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod. Pathol.* 2015;28:836–844. doi: 10.1038/modpathol.2015.43.
- Talhok A., McConechy M.K., Leung S., Li-Chang H.H., Kwon J.S., Melnyk N., Yang W., Senz J., Boyd N., Karnezis A.N., et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br. J. Cancer.* 2015;113:299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
- Taieb, J., Svrcek, M., Cohen, R., Basile, D., Tougeron, D., & Phelip, J. M. (2022). Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 175, 136–157. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020>
- Travaglino, A., Raffone, A., Mascolo, M., Guida, M., Insabato, L., Zannoni, G. F., & Zullo, F. (2020). TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma. *Pathology oncology research : POR*, 26(3), 1411–1416. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00784-0>
- Vaziri Fard, E., Imboden, S., Rau, T., Epstein, E., Petta, T. B., Walia, S., & Carlson, J. W. (2024). p53 Abnormal (Copy Number High) Endometrioid Endometrial Carcinoma Has a Prognosis Indistinguishable From Serous Carcinoma. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 43(5), 515–526. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000001012>
- World Health Organization . Female Genital Tumours. 5th ed. World Health Organization; Lyon, France: Geneva, Switzerland: 2020. 632p WHO Classification of Tumours Vol. 4.

BÖLÜM 10

Güncel Hemşirelik Girişimlerinden Olan Akupresürün Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkileri

Ayşe Nur Serbest Baz¹ & Gülay Altun Uğraş²

¹ Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID: 0000-0001-8465-077X

² Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6804-5035

Giriş

İnsanlığın varoluşundan bu zamana kadar hastalıklar yaşamın bir parçası olmuştur. Hastalıklarla mücadele ederken eski zamanlardan itibaren doğadan ve edinilen tecrübelerden faydalanarak çözüm aranması geleneksel tedavi yöntemlerinin gelişmesine neden olmuştur. Son zamanlarda modern tıp ile entegre edilerek kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri arasında akupresür uygulaması da sıkça kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen hastalıkların tedavisinde destekleyici tedavi olarak uygulandığı bilinen akupresür, ülkemizde 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yeniden düzenlenen Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde akupunktur tedavisinin içerisinde yer almakta olup, iğne yerine parmak basısı uygulanarak yapılan manüpletif bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır (Resmi Gazete, 2014). 19 Nisan 2011 yılında Hemşirelik Yönetmeliğinde yapılan değişiklik ile birlikte masaj ve kas gevşetici girişimlerin uygulanması hemşirenin bağımsız rollerinden biri olarak kabul edilmiştir (Resmi Gazete, 2011). Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasında yer alan akupresür uygulaması, semptomların yönetiminde, bireyin gevşeme ve rahatlamasının sağlanması amacıyla hemşirelik bakım sürecinde vücudun belirli noktalarına yapılan basınç uygulaması olarak tanımlanmaktadır (İster & Karaca, 2019). Semptom yönetimde bütüncül hemşirelik bakım uygulamaları kapsamında değerlendirilen akupresürün hemşirelerin bakım planlarında yer alması gerektiği belirtilmektedir (Kwon & Lee, 2018).

Akupresür

Japonca dilinde Shiatsu olarak bilinen akupresür, shi (parmak) ve atsu (basınç-pres) kelimelerinden oluşan ve “parmak presi” anlamına gelen, bedenin kendi kendini doğal yöntemlerle iyileştirmesini sağlayan, uygulanması kolay, maliyeti düşük ve farmakolojik olmayan bir yöntemdir. Temeli Çin tıbbına dayanan akupresür uygulaması iğnesiz akupunktur olarak da isimlendirilmektedir. Yaklaşık 5000 yıl önce Çinliler parmakları ve elleri aracılığıyla bedende belirli noktalar üzerine basınç uyguladıklarında ağrıların hafiflediğini keşfetmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak Çinliler metodolojik gözlemler, deneme yanılma yöntemiyle ve içgüdüsel olarak fiziksel semptomları azaltan, psikolojik dengeyi sağlayan ve organların fonksiyonlarını iyileştiren çok sayıda akupresür noktası belirlemişlerdir (Başer & Taşçı, 2015; Özdemir & Taşçı, 2017). Akupresür akupunkturla aynı meridyenler ve aynı noktalar üzerinde çalışmaktadır. Akupunkturdan en önemli farkı ise iğne kullanılmamasıdır (Mehta et al., 2017; Rahmavati et al., 2019).

Zihin beden temelli uyarım tekniklerinden biri olan akupresür, bedenimizde akupunktur meridyenleri üzerinde bulunan belirli noktalara iğne yerine eller, parmaklar, dirsek, tenis topu, kalem veya akupresür bandı gibi çeşitli araçlar aracılığıyla bası ve ovma benzeri manipölasyonlarla yapılmaktadır (Mehta et al., 2017; Noll et al., 2019).

Akupresür uygulamasında temel amaç, meridyenler arasındaki yaşam enerjisi olarak adlandırılan Qi akışını aktive etmektir. Meridyenler boyunca konumlanmış akupunktur noktalarına çeşitli araçlarla fiziksel basınç uygulanarak kas gerginliğini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir (Mehta et al., 2017; Noll et al., 2019).

Akupresür Felsefesinin Temel Kavramları

Geleneksel Çin felsefesi ve Çin tıbbına göre sağlığın korunması yin ve yangın dengesine bağlıdır. Yin-yang dengesinde bozulma meydana geldiği zaman yaşam enerjisi olarak adlandırılan Qi'nin aktığı kabul edilen meridyenlerde tıkanmalar meydana gelmekte ve bu tıkanmalar bedende çeşitli hastalıklar oluşturmaktadır. Çin felsefesine göre dengenin bozulması sadece hastalıklar oluşturmakla kalmaz bireyin çevresi ile uyumunun da bozulmasına neden olur. Çevresi ile uyumu bozulan bireyde ruhsal çöküntüler oluşabilmektedir. Bu nedenle akupresürde amaç bedende enerji akışındaki dengeyi sağlamak ve hastalıkları ortadan kaldırmak aynı zamanda tüm sistem, organ ve dokularımızın uyumlu bir şekilde çalışmasını sağlamaktır (Ayçeman, 2016; Aksoy Can, 2022).

Yin-Yang

Eski zamanlarda filozoflar ve bilim insanları doğayı gözlemleyerek olaylara yön veren bir zıtlık olduğunu fark etmişler ve buna yin-yang ismini vermişlerdir. Bu zıtlık kavramı evrendeki her varlığın kaynağını ve temel değişim şeklini tanımlayıp anlatmak için kullanılmıştır (Ifrim Chen et al., 2019). Yin-yang denilen bu zıtlık kavramının doğada birbirleri ile ilişkili olduğu ve denge içinde bulundukları varsayılmaktadır. Geleneksel Çin tıbbı Yin-yang'ın doğada olduğu gibi beden içinde de denge hainde olduğunu düşünür. Vücudun sert dış yüzeyi yang, zayıf iç yüzeyi ise yin'i temsil eder. Bu nedenle hiçbir şey tam olarak ne yin'dir ne de yang'dır. Bu iki zıtlık arasında daima bir çekim ve gerilim sirkülasyonu vardır ve sağlıklı olan tüm organizmalarda bu sirkülasyon düzenli ve dengeli bir şekilde devam eder. Yin ve yang arasındaki gerilim eşitliği bozulur ve birininki diğerini geçerse bedenin dengesi bozulur ve hastalıklar ortaya çıkar. Geleneksel Çin tıbbında ve Doğu tıbbında bu denge bozukluğu akupunktur ve

akupresür gibi enerji dengeleme metodları kullanılarak hastalıklar ortadan kaldırılmaya çalışılır (Ünal & Dağdeviren, 2019; Aksoy Can, 2022).

Qi

Qi, geleneksel Çin kültüründe insanlarda var olduğuna inanılan yaşam enerjisini ifade eder. Qi bedenimizi aktif tutan bir enerjidir. Qi'nin kalitesi mental, fiziksel, duyuşsal ve ruhsal olarak iyi olmamıza bağlıdır (Chikly et al., 2016; Ifrim Chen et al., 2019).

Qi bedenimizde meridyenler boyunca sürekli olarak aşağı ve yukarı akmaktadır. Eğer Qi'nin akışı herhangi bir sebepten engellenirse ya da düzeni bozulursa yin-yang dengesi bozulur ve hastalıklar ortaya çıkar. Bu yaşam enerjisi beden yaşadığı müddetçe varlığını sürdürmekte olup ölümle birlikte sona ermektedir (Chikly et al., 2016; Ifrim Chen et al., 2019).

Akupresür noktaları ve meridyenleri

İnsan bedeninin kendi kendini iyileştirme yeteneği vardır. Bu yeteneği harekete geçiren ve bedenin her iki yarısında bulunan noktalar olduğuna inanılır ve bu noktalara “aku (xiu) noktası” denir. Bu noktalar yaşam enerjisi Qi'yi bir sonraki noktaya iletilmesi için gereken pompalamayı yapan ya da bedenimizin enerji dolaşımını normale döndüren düzenleyici sistemine girişi sağlayan kapılar olarak tanımlanabilmektedir (Acar, 2015; Kovich, 2018).

Meridyen kavramı bedendeki aku noktalarını birbirine bağlayan ve Qi akışını sağlayan kanallar olarak tanımlanır. Aku noktalarının, bedende belirlenen meridyenler üzerinde dizildiği, uyarıldığında sinir hücrelerine kolayca ulaşıldığı özel bölgelerde bulunduğu kabul edilir (Lozano, 2014; Ifrim Chen et al., 2019). Meridyenler ve kanallar bu tedavinin tamamlayıcı teorisini oluşturur. Meridyenler, beden boyunca uzanan, baştan ayağa ve soldan sağa her bir parçayı birbirine bağlayan yollar olarak kabul edilir. Gövdeyi içten dışa doğru takip eden ana çizgiler olarak görülür. Kanallar ise meridyenlerin aksine, daha ince ve daha küçük çizgiler olan bedenin her yerinde çapraz çalışan ağları temsil eder. Meridyenler ve kanallar iç organlara aittir ve dıştan ekstremitelere ve eklemlere uzanır, iç organları, dokuları ve diğer organları organik bir bütün halinde bütünleştirirler. Meridyenler ve kanallar Qi ve kan akışını taşırlar, yin-yang dengesini düzenlerler, tüm beden parçalarının uyum içinde faaliyet göstermesini sağlarlar. Çin felsefesine göre Qi, bu meridyenler boyunca akar ve bedenin çeşitli işlevlerinin homeostatik düzenlenmesine katılarak yaşamsal bir enerji sağlar (Ifrim Chen et al., 2019).

Bedende yaşam enerjisi Qi'nin 12 ana meridyen boyunca dolaştığına inanılmaktadır. Meridyenler üzerinde 365'i önemli olmak üzere belirlenmiş olan 2000 nokta vardır ve bu noktaların yeri sabittir. Bu noktalar uyarıldığında hastalıkları tedavi edebilecek fonksiyonel tepkiler ortaya çıkarılırlar. Yaşam enerjisi 24 saat boyunca 12 ana meridyen üzerinden akmaktadır. Meridyenlerde ortaya çıkan herhangi bir bozukluk veya tıkanıklık sonucunda hastalığın oluştuğu varsayılmaktadır. Akupresür, Tablo 1'de bulundukları yerler ve kısa isimleri gösterilen meridyen noktalarına uygulanan basınç ile kanallardaki enerji akışının düzeltilmesine ve bireyin yaşam enerjisinin yükseltilmesine yardımcı olmaktadır (Song et al., 2015; Doto, 2019).

Tablo 1. Meridyenlerde Yer Alan Akupunktur Noktaları (Ayçeman, 2016; Karaman, 2019; Çam Yanık, 2022; Aksoy Can, 2022)

Meridyen İsmi	Meridyen Kısaltması	Nokta Sayısı
Akciğer Meridyeni (Lung Meridian)	LU	11
Perikard Meridyeni (Pericardium, Heart Constrictor Meridian)	P, PC, HC	9
Kalp Meridyeni (Heart Meridian)	HT, HE	9
Kalın Bağırsak Meridyeni (Large Intestine Meridian)	LI, CO	20
Üçlü Isıtıcı Meridyeni (Triple Warmer, Tri-Heater, Triple Energizer, San Jiao meridian)	TW, TH, TE, SJ	23
İnce Bağırsak Meridyeni (Small Intestine Meridian)	SI	19
Mesane Meridyeni (Bladder Meridian)	BL, UB	67
Mide Meridyeni (Stomach Meridian)	ST	45
Karaciğer Meridyeni (Liver Meridian)	LV, LI, LIV	14
Dalak Meridyeni (Spleen Meridian) Yöneten	SP	21
Böbrek Meridyeni (Kidney Meridian)	KI	27
Safra Kesesi Meridyeni (Gallbladder Meridian)	GB	44
Alıcı Damar Meridyeni (Conception Vessel Meridian)	CV, VC, Ren	24
Damar Meridyeni (Governing Vessel Meridian)	GV, VG, Du	27

Akupresür uygulamasının etkili olabilmesi için noktanın yerinin doğru belirlenmesi önemlidir. Uygulama noktası belirlenirken yapılan hatalar akupresürden istenen etkinin alınamamasına ya da istenmeyen farklı etki göstermesine neden olabilir. Akupresür noktalarının bulunduğu yerin belirlenmesinde, parmak ve kemik oranı ölçümlerinden, yüzeysel olan anatomik referans noktalarından yararlanılmaktadır. Uygulama yapılacak noktaların belirlenmesinde sıklıkla cun birimi kullanılmaktadır. Cun biriminin genişliği belirlenirken her bireyin kendi eli referans alınmaktadır. 1 cun, başparmak genişliğini ifade etmektedir. İşaret, orta, yüzük ve serçe parmağı yan yana

getirildiğinde, orta parmağın proksimal interfalangeal kıvrım hizası 3 cun olarak kabul edilmektedir (Gündüz Oruç, 2020; Aksoy Can, 2022; Çam Yanık, 2022).

Akupresür uygulamasının etkinliği için doğru noktaya doğru oranda basınç uygulanması gerekir. Etkili bir akupresür basısı için basınç derinliğinin 3 mm olması ve parmakla yapılan akupresür uygulaması sırasında başparmak, orta parmak ya da işaret parmağının tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Ayçeman, 2016).

Akupresür Çeşitleri

Shiatsu (Japon Akupresürü): Bu akupresür çeşidinde pasif germe ve eklem rotasyonu ile beraber akupunktur noktalarına cilde dik olarak başparmak, dirsek veya diz kullanılarak basınç uygulanmaktadır. Bedenin meridyenleri boyunca parmak ile yapılan basınçla belirli noktalar uyarılmaktadır (Mehta et al., 2017).

Jin Shin Do (Beden-Zihin Akupresürü): Beden-zihin temelli bu akupresür, zihin sağlığına yardımcı olarak ağrı yönetimini sağlamaktadır (Mehta et al., 2017).

Kulak/Oriküler Akupresürü: Fransız beyin cerrahı olan Dr. Paul Nogier tarafından öne sürülen bedenin belli bölümlerinin somatotopik olarak kulakta karşılığının bulunması görüşü ile bu akupresür çeşidi ortaya çıkmıştır. Kulak akupresürü, birçok rahatsızlığın giderilmesi için uygulanan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul görmüş bir tekniktir. DSÖ, kulak akupresürünü tüm bedeni etkileyebilen bir mikro akupunktur uygulaması olarak kabul etmektedir. Kulak kepçeleri üzerindeki belirli noktaların bedenin ana organlarına karşılık geldiğinin kabul edildiği bu uygulamada, kulak akupunktur noktalarının uyarılmasıyla, ilgili hedef organ üzerinde terapötik etki oluşmaktadır (Mehta et al., 2017).

Tapas Akupresür Tekniği: “Güç terapisi” olarak da bilinen tapas tekniği Tapas Fleming tarafından bulunmuştur. Belli zihinsel görüntülerin düşünmesi temeline dayanan tapas tekniğinde düşünme ile eş zamanlı olarak aku noktalarına bası uygulaması yapılmasıyla bireyde fizyolojik ve psikolojik rahatsızlıkların giderilmesi hedeflenir. Bireyleri olumsuz duygularından arındırmada oldukça etkili bir yöntem olarak görülmektedir (Mehta et al., 2017).

Akupresürün Biyokimyasal Mekanizması

Akupresür uygulamasında, akupunktur noktalarına yapılan basınç sonucu, uygulama yapılan noktada yer alan sinirler uyarılmakta ve bu uyarılar merkezi

sinir sistemine taşınarak nörotransmitter düzeylerini değiştirmektedir. Bu uyarılar aynı zamanda hipofiz, omurilik, orta beyin, böbrek üstü bezleri ve pankreasa da ulaşarak endorfin, kortizol ve monoaminler gibi nörokimyasalların salgılanmasını sağlamaktadır (Ifrim Chen et al., 2019; Gündüz Oruç, 2020; Aksoy Can, 2022; Çam Yanık, 2022).

Akupresür ve ağrı

Her insan yaşamı boyunca belirli dönemlerde ağrıyı deneyimlemektedir. Ağrı varlığında bireylerin uyku düzeni, aile yaşantısı, sosyal yaşantısı, iş verimi ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürmesi olumsuz olarak etkilenmektedir ve dolayısıyla yaşam kalitesi düşmektedir. Bireylerin günlük yaşantısını etkileyen ağrıyı kontrol altına almak için ağrının yönetilmesi gerekir ve bu yönetim sayesinde bireylerde rahatlatma, ağrıya yönelik semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artma sağlanır (Ünal ve ark., 2019). Akupresür ağrının azaltılmasında da sıklıkla kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerden biridir.

Ağrı yönetiminde, semptoma yönelik meridyenler üzerinde noktalar belirlenmektedir. Belirlenen nokta, semptomu blokajı etmek için, beyinde ilgili korteksleri uyatarak etki göstermektedir. Akupresür uygulamasının rahatlatıcı etkisi, kapı kontrol mekanizması ve endorfin teorisine göre açıklanabilmektedir (Mehta et al., 2017).

Akupresür noktalarına uygulanan basınç ile endorfin, norepinefrin, enkefalin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler uyarılarak kan dolaşımının regülasyonu ve kasların gevşemesi sağlanmaktadır. Böylelikle kan akımının ve oksijenlenmenin kısıtlı olduğu bölgede, oksijenlenme ve kan akımı rahatlatılarak bedendeki denge sürdürülmektedir ve ağrı yönetimi için kullanılan analjezik gereksinimi azalmaktadır (İskender & Eren, 2020; Sarıtaş & Kapıkıran, 2022). Akupresür noktalarına uygulanan basınç sonucunda oluşan uyarılar, beyine ağrılı uyaranlardan dört kat daha hızlı iletilmektedir (Mehta et al., 2017; Gönenç & Terzioğlu, 2020).

Kapı kontrol teorisine göre, basınç noktalarına yapılan bası ile sinir kapıları kapanmakta beden ve ağrı uyarılarının beyine ulaşması engellenmektedir. Uygulanan basınç, kaslardaki küçük miyelin sinirlerini aktive etmekte ve uyarılar omurilik, orta beyin (mezensefalon), hipotalamus ve hipofiz yolu ile sinir merkezlerine iletilmektedir. Böylece ağrıyı algılama eşiği arttırılmakta ve ağrılı uyaranların kortekse ulaşması azaltılmaktadır (Mehta et al., 2017; Gönenç & Terzioğlu, 2020).

Endorfin teorisine göre ise, basınç uygulaması sonucunda, sinirler ve meridyenler yolu ile beyine ve organlara endorfin ve serotonin iletimi artarak fizyolojik yanıt oluşmaktadır. Meridyen noktalarına uygulanan akupresür, stres hormonlarının ve laktik asit konsantrasyonunun azalmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca akupresür, hipotalamus ve hipofiz bezini uyaran miyelinli nöral lifleri aktive ederek sırasıyla hipotalamustan beyin omurilik sıvısına ve hipofizden de kan dolaşımına β -endorfin salınımını sağlamaktadır. β -endorfin, bireyde analjezik ve yatıştırıcı etki göstermektedir (Mehta et al., 2017; Çam Yanık, 2022). Ayrıca, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal aksis aktivasyonu ile stres yanıtı olan kortizol üretimi gerçekleşmektedir. Akupresür uygulaması, bedendeki kortizol düzeyinin düşürülmesinde de yardımcı bir uygulamadır (Mehta et al., 2017).

Kanser ağrısının yönetiminde akupresür ve akupunktur uygulamasının etkinliğini inceleyen bir meta-analiz çalışmasında akupresür ve akupunkturun kombine şekilde uygulanmasının kanser hastalarında opioid kullanımını ve ağrı yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (He et al., 2020). Primer dismenore için akupresürün etkinliğinin incelendiği bir çalışmada ise akupresin adet semptomlarını, adet ağrısının şiddetini ve süresini, sıkıntıyı ve kaygıyı azaltabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, akupresürün hastaların yaşam kalitesini ve iyilik halini iyileştirmeye yardımcı olduğu ve psikolojik destek ve öz bakım sağladığı belirtilmiştir (Selçuk & Yanikkerem, 2021).

Hsiung ve ark'nın (2015) akupresürün etkisini inceledikleri randomize kontrollü çalışmada hastalarda akupresür uygulamasının ağrıyı hafifleterek postoperatif konforu arttırdığı belirlenmiştir (Hsiung et al., 2015). Li ve ark.'nın (2021) akupresürün bel ağrısında klinik etkinliği ve güvenliğini inceledikleri sistematik derlemede ağrı skorunun akupresür uygulanan grupta diğer gruplara (manuel-elektro akupunktur, tuina masajı, rutin bakım) oranla anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Li et al., 2021). İnangil ve İnangil'in (2020) kas içi enjeksiyon uygulaması sırasında GB 30 noktasına uygulanan basının ağrıyı azaltmadaki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada akupresür uygulamasının enjeksiyon sonrası ağrıyı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (İnangil & İnangil, 2020). Kim ve Kim'in (2021) kronik boyun ağrısı olan kadınlarda 4 haftalık akupresür tedavisinin yapıldığı randomize kontrollü bir çalışmada girişim grubunda boyun ağrısının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (Kim & Kim, 2021).

Literatür çalışmalarının sonucundan yola çıkarak, akupresür uygulamasının ağrı yönetimi için güvenli, uygulaması kolay, maliyeti düşük ve oldukça etkili farmakolojik olmayan bir yöntem olduğunu söylemek mümkündür.

Akupresür ve yorgunluk

Yorgunluk, dinlenmekle geçmeyen, fiziksel ve mental iş kapasitesini azaltan, sürekli bitkinlik duygusu yaşama şeklinde tanımlanmakta olup, Kuzey Amerika Hemşirelik Tanıları Birliği (North American Nursing Diagnosis Association-NANDA) tarafından bir hemşirelik tanısı olarak kabul edilmektedir (Karadağ, 2018).

Yorgunluk bireylerin yaşam kalitelerini ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur ancak yorgunluk durumunun ortadan kaldırılması için mevcut spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu amaçla farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılabilmektedir. Son zamanlarda farmakolojik olmayan yöntemler arasında Tamamlayıcı Alternatif Tedavi (TAT) yöntemleri olan masaj, yoga, aromaterapi, refleksoloji ve akupresür kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (Özdemir & Taşçı, 2017; Toby et al., 2018; Lin et al., 2021).

Akupresür uygulaması endorfin, dopamin ve serotonin salgılamasını sağlayarak bireylerde sakinleştirici, yatıştırıcı ve gevşetici etki oluşturmaktadır. Akupresür uygulaması beyin dopamin ve serotonin düzeyini arttırmakta ve artan serotonin bireylerde yorgunluk hissinin azalmasını sağlamaktadır (Özdağ vd., 2015). Özellikle kronik yorgunluk yaşayan kanser hastalarında yapılan çalışmalarda akupresür uygulamasının yorgunluğu gidermede etkili olduğu bildirilmektedir (Lan-Su Chen et al., 2015; Yeni, 2020).

Song ve ark.'nın (2015) semptom yönetimi için akupresür kullanımını inceledikleri sistematik derlemede, akupresürün farklı hasta gruplarında yorgunluğu azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Song et al., 2015). Özdemir ve Taşçı'nın (2017) kanser hastalarında yaptıkları çalışmada, yorgunluk yaşayan hastalara uygulanan akupresürün yorgunluğu azaltmada etkili olduğu sonucu elde edilmiştir (Özdemir & Taşçı, 2017). Benzer şekilde Lin ve ark.'larının (2021) kemoterapi gören akciğer kanserli hastalarda kulak akupresürünün kansere bağlı fiziksel ve duygusal yorgunluklarını hafifletmede etkili olduğu bildirilmiştir (Lin et al., 2021). Ovayolu ve Ovayolu'nun da kanserli hastalarla yaptıkları çalışma bu sonucu desteklemektedir (Ovayolu & Ovayolu, 2017). Movahedi ve ark.'nın (2017) yaptıkları bir randomize kontrollü çalışmada; ayak ve sırt bölgesine uygulanan akupresürün sırt ağrısını iyileştirerek yorgunluğu gidermede olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Movahedi et al., 2017).

Araştırma sonuçları; akupresür uygulamasının yorgunluğu gidermede kullanılabilecek etkili bir farmakolojik olmayan yöntem olduğunu göstermektedir.

Hemşirelik Bakımında Akupresür Uygulaması

Hemşireler tarafından uygulanabilen TAT yöntemleri arasında yer alan akupresür, birçok semptomu ortadan kaldırması ve hafifletmesi nedeniyle bir hemşirelik girişimi olarak kullanılmaktadır.⁴¹ Bireye bütüncül olarak yaklaşım felsefesini benimsemiş olan akupresür felsefesi, bu yönüyle hemşirelik mesleğinin görevi ile bağdaşmakta ve hasta-hemşire ilişkisinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda akupresür uygulaması, Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasında (Nursing Interventions Classification-NIC) da belirtildiği gibi hemşirenin bağımsız rollerinden biri olup bakım girişimleri içerisinde yer almaktadır (Wagner, 2015; İster & Karaca,2019; Abbasi et al., 2019).

Uluslararası literatür incelendiğinde akupresürün birçok farklı semptom üzerinde etkinliğini inceleyen hemşirelik çalışmalarına rastlanmaktadır (Liang et al., 2017; Armour et al., 2018; Wu et al., 2018; Zhang et al., 2020; Morehead et al., 2020; Lin et al., 2021).

Türkiye’de de de ağrı (Yıldırım, 2020;Bal, 2022; Karakuş vd., 2022), anksiyete (Üstün Tokay, 2021; Karakuş vd., 2022), bulantı ve kusma (Yıldırım, 2020), uyku (Yıldırım, 2020; Gündüz Oruç, 2020; Üstün Tokay, 2021; Çam Yanık, 2022), yorgunluk (Yeni, 2020), konstipasyon yönetimi (Bıçak Ayık, 2020; Üstün Tokay, 2021), yaşam kalitesi (Aksoy Can, 2022) ve dispne (Yaman, 2018) gibi çok sayıda semptom/durumlar üzerinde akupresürün etkisini inceleyen, çoğunluğunu doktora ve yüksek lisans tezlerinin oluşturduğu hemşirelik çalışmalarına rastlanmaktadır.

İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilen, ağrısız, basit, etkili ve güvenilir bir alternatif tedavi yöntemi olan akupresürün hemşireler tarafından kullanımı, hemşirelik bakımını geliştirmeye ve bakımın niteliğini arttırmaya katkı sağlamaktadır (Song et al., 2015; Özdemir & Taşçı, 2017; Abbasi et al., 2019).

Hemşireler akupresür uygulamasına yönelik yeterli bilgiye sahip olmalı ve olası yan etkileri bilmelidir. Uygulama konusunda hastayı ve ailesini bilgilendirmelidir. Uygulamayı kendi kendine yapabilmesi için hastaya ve ailesine eğitimle doğru akupresür uygulama teknikleri öğretmelidir. Akupresür uygulama sırasında aile ve hastayla etkili iletişim kurabilmeli ve bireylerin düşüncelerini açıklamasına olanak sağlanmalıdır. Akupresürü hemşirelik planına

dahil etmeli ve hemşirelik sürecinde kullanmalıdır. Akupresür uygulamasının hastanın sağlığı üzerindeki etkilerini doğru şekilde değerlendirebilmelidir (Çakmak & Nural, 2017; Arnon et al., 2018).

Hemşirelerin akupresür uygulaması sırasında dikkat etmesi gerekenler;

Akupresür noktaları, uygulama sırasında beklenmeyen etkilerin ortaya çıkışını engellemek için hemşire tarafından iyi tespit edilmelidir. Akupresür noktası belirlenirken bireyin kendi parmak ölçüleri kullanılmalıdır. Uygulama yaparken hastaya rahat edebileceği uygun bir pozisyon verilmelidir. Uygulama sırasında mahremiyete özen gösterilmelidir. Uygulama yapılan ortam sessiz, temiz, ılık sıcaklıkta ve rahatlatıcı bir ışık düzeyine sahip olmalıdır. Ayrıca aynı bireye mümkünse her seans aynı şartlar altında gerçekleştirilmelidir. Hemşire uygulama öncesinde el hijyenini sağlamalı ve ellerini ısıtmalıdır. Ayrıca uygulayıcı hemşirenin tırnakları bireye acı ve zarar vermemesi için düz şekilde kısaltılmış olmalıdır (Özkan & Balci, 2018).

Uygulama alanı ve hasta hazırlandıktan sonra ilk olarak uygulama bölgesinin rahatlaması sağlanmalıdır. Bunun için bölgeye 10 saniye hazırlayıcı sıvazlama ve gevşetme masajı uygulanmalıdır. Hazırlık tamamlandıktan sonra uygulama noktalarına 2 dakika süre ile tekrarlı basılar uygulanmalıdır. Uygulama bedeninin her iki yarısını kapsamalıdır. Bası uygulamaları sırasında hemşireler bireylerin tepkilerini izleyerek bası derinliğini değerlendirmelidir ve bireyin tepkilerinden anladığı ağrı eşiğine göre basınç uygulamalıdır. Basılar sırasında parmak kullanılacaksa başparmak, işaret ve/veya orta parmak ile uygulama yapılmalıdır. Araçla bası uygulaması yapılacaksa basınç süresi ve basınç noktası iyi saptanmalıdır, aksi halde sinirsel hasarlara neden olunabilmektedir. Akupresür uygulanacak kişi gebe bir kadınsa, uygulama yapılmaması gereken noktalar iyi belirlenmeli ve SP6 (dalak), LI4 (karaciğer) ve GB21 (safra kesesi) noktalarına yapılan basılar düşük oluşumuna neden olabileceği için asla bu noktalara basınç uygulanmamalıdır. Basınç uygulamasının zarar verebileceği hasta gruplarına (açık yara, ödem, enfeksiyon, boyun travması, kırık gibi) akupresür uygulaması yapılmamalıdır. Uygulama yapılan hastanın aldığı ilaçlar değerlendirilmelidir ve özellikle antikoagülan ilaç kullanan hastalarda cilt altı kanamalara dikkat edilmelidir. Her uygulama öncesi ve sonrası yaşamsal bulgular takip edilmeli ve hastada oluşan etki ve yan etkiler kayıt altına alınmalıdır (McFadden & Hernandez, 2010; Özkan & Balci, 2018; Atan, 2019).

Sonuç

Hemşirenin bağımsız rolleri arasında yer alan akupresür uygulaması ağrı ve yorgunluk yönetiminde kullanılabilecek güvenilir, maliyeti düşük, kolayca uygulanabilen, ağrısız, noninvaziv, nonfarmakolojik ve etkili bir yöntemdir.

KAYNAKÇA

- Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (2014) T. C. Resmi Gazete (29158, 27 Ekim 2014)
- Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (2011) T. C. Resmi Gazete (25515, 19 Nisan 2011)
- İster, E. D., & Karaca, T. (2019). Türkiye’de akupresür uygulanarak yapılan hemşirelik tezlerinin incelenmesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 2(1), 22-31.
- Kwon CY, Lee B. (2018). Clinical effects of acupressure on neck pain syndrome (nakchim): a systematic review. *Integrative Medicine Research*, 7(3),219-230.
- Özdemir Ü, Taşçı S. (2017). Integrated health implementation in cancer individuals suffering from fatigue: Acupressure. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26, 253-256.
- Başer, M., Taşçı, S. (Ed.). (2015). Kanıta Dayalı Rehberleri İle Tamamlayıcı ve Destekleyici Uygulamalar. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara.
- Rahmawati, D. T., Situmorang, R. B., & Yulianti, S. (2019). Pengaruh Akupresur terhadap Penurunan Nyeri Dysmenorhea. *Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional*, 4(2),115-119.
- Ovayolu Ö, Ovayolu N. (2017). Geriatrik Hematolojik Malignansilerde Akupresör ve Yorgunluk. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(1), 69-78.
- Mehta P, Dhapte V, Kadam S, Dhapte V. (2017). Contemporary acupressure therapy: Adroit cure for painless recovery of therapeutic ailments. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, 251-263.
- Noll E, Shodhan S, Romeiser JL, Madariaga MC, Page C, Santangelo D, Guo X, Pryor AD, Gan TJ, Bennett-Guerrero E. (2019). Efficacy of acupressure on quality of recovery after surgery: Randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 36, 557-565.
- Aksoy Can A. (2022). Menopoz dönemindeki kadınlara uygulanan akupresürün menopoz semptomlarına ve yaşam kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.
- Ayçeman, N. (2016). Akupresür Kursu Temel Bilgi Notları. 1. Uluslararası ve 3. Ulusal Tamamlayıcı Terapiler ve Destekleyici Bakım Uygulamaları Kongresi “Tüm Boyutları ile Tamamlayıcı Terapiler” Bildiri Kitabı, p. 9- 15, Ankara.
- Ifrim Chen, F., Antochi, A. D., & Barbilian, A. G. (2019). Acupuncture and the retrospect of its modern research. *Romanian journal of morphology and*

- embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 60(2), 411–418.
- Ünal, M., & Dağdeviren, H. N. (2019). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Euras J Fam Med*, 8(1), 1-9.
- Chikly B., Roberts P., Quaghebeur J. (2016). Primo Vascular System: A Unique Biological System Shifting a Medical Para-digm. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 116(1),12–21.
- Kovich F. (2018). A new definition of an acupuncture meridian. *J Acupunct Meridian Stud*, 1-5.
- Acar HV. (2015). Türk halk hekimliğinde akupunktur ve bağlantılı teknikler-acupuncture and related techniques in turkish folk medicine. *Lokman Hekim Dergisi*, 6, 10-18.
- Lozano F. (2014). Basic theories of traditional Chinese medicine. *Acupuncture For Pain Management*, Springer, 13-43.
- Song HJ, Seo H-J, Lee H, Son H, Choi SM, Lee S. (2015). Effect of self-acupressure for symptom management: a systematic re-view. *Complement Therap In Med*, 23, 68-78.
- Doto, B. (2019). Preliminary Concepts. In: Acupressure For Beginners. Quarto Publishing Group, Press:1, ss. 10-21, China.
- Karaman, A. (2019). Akupresürün laparoskopik kolesistektomi sonrası gastrointestinal fonksiyonlara etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Çam Yanık T. (2022). Covid-19 pandemi sürecinde akupresürün cerrahi hemşirelerinin uyku kalitesine ve gündüz uykululuğuna etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.
- Gündüz Oruç F. (2020). Akupresur uygulamasının tip 2 diyabet hastalarında polinöropati ile ilişkili ağrı ve uyku kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.
- Ünal, K. S. , Gözüyeşil, E. , Tar, E. (2019). Üniversite öğrencilerinde uykusuzluk, yorgunluk ve ağrıda kullanılan tamamlayıcı ve alternatif yöntemler. *Cukurova Medical Journal* 44, 602-611.
- İskender DM, Eren H. (2020). Türkiye’de ağrıya yönelik akupresur uygulaması ile ilgili yapılmış hemşirelik tezlerinin incelenmesi. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 3(1),40-46.

- Sarıtaş S, Kapıkıran G. (2022). Zihin ve Beden Müdahaleleri: Akupunktur/Akupresür Uygulamaları. 1. Baskı, p.80-4, Ankara.
- Gönenç, I. M., & Terzioğlu, F. (2020). Effects of massage and acupressure on relieving labor pain, reducing labor time, and increasing delivery satisfaction. *Journal of Nursing Research*, 28 (1), e68.
- He, Y., Guo, X., May, B. H., Zhang, A. L., Liu, Y., Lu, C., Mao, J. J., Xue, C. C., & Zhang, H. (2020). Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA oncology*, 6(2), 271–278.
- Selçuk, A. K., & Yanikkerem, E. (2021). Effect of Acupressure on Primary Dysmenorrhea: Review of Experimental Studies. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 14(2), 33–49.
- Hsiung, W.T., Chang, Y.C., Yeh, M.L., Chang, Y.H. (2015). Acupressure improves the postoperative comfort of gastric cancer patients: a randomised controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(3), 339-346.
- Li, T., Li, X., Huang, F., Tian, Q., Fan, Z. Y., Wu, S. (2021). Clinical efficacy and safety of acupressure on low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, p.15.
- Inangil, D., & Inangil, G. (2020). The effect of acupressure (GB30) on intramuscular injection pain and satisfaction: Single-blind, randomised controlled study. *Journal of clinical nursing*, 29(7-8), 1094–1101.
- Kim, M., & Kim, J. (2021). Effects of Acupressure on Pain, Flexibility, and Substance P in Middle-Age Women with Chronic Neck Pain. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 27(2), 160–167.
- Karadağ, E. (2018). Yaşlı Kanser Hastalarında Yorgunluk . *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* , 11 (4) , 328-333 .
- Lin, L., Zhang, Y., Qian, H. Y., Xu, J. L., Xie, C. Y., Dong, B., & Tian, L. (2021). Auricular acupressure for cancer-related fatigue during lung cancer chemotherapy: a randomised trial. *BMJ supportive & palliative care*, 11(1), 32–39.
- Toby B, Cumming ABY, Jodie M, Leonid C, Jean-Marie A, Umaru Badaru, Nastaran G, Joe H, Gert K, Annars L, Roger M, Halvor N, Harald N, Arlene S, Wai Kwong T, Benjamin T. English C. (2018). Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis. *J Psychosomatic Res*, 113, 107-112.
- Özdağ N, Mollahaliloğlu S, Öztaş D, Güzeldemirci GB. (2015). Ağrı tedavisinde akupunkturun yeri. *Ankara Med J*, 15, 249-253.

- Yeni K. (2020). Multipl sklerozlu hastalarda akupresürün yorgunluğa etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Lan Su-Chen, Lin Yueh-E, Chen S-Ching, et al. (2015). Effects of Acupressure on Fatigue and Depression in Hepatocellular Car-cinoma Patients Treated with Transcatheter Arterial Chemo-embolization: A Quasi-Experimental Study. *Evidence-Based Complement Altern Med*, 1(15), 1e10. ID 496485.
- Movahedi M, Ghafari S, Nazari F, Valiani M. (2017). The effect of acupressure on fatigue among female nurses with chronic back pain. *Appl Nurs Res*, 36, 111-114.
- Abbasi, P., Mojalli, M., Kianmehr, M., & Zamani, S. (2019). Effect of acupressure on constipation in patients undergoing hemodialysis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 9(1), 84.
- Wagner, J. (2015). CE: Incorporating Acupressure Ğnto Nursing Practice. *AJN The American Journal of Nursing*, 115(12), 40-45.
- Liang, Y., Lenon, G. B., & Yang, A. W. H. (2017). Acupressure for respiratory allergic diseases: a systematic review of rando-mised controlled trials. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*, 35(6), 413–420.
- Armour, M., Ee, C. C., Hao, J., Wilson, T. M., Yao, S. S., & Smith, C. A. (2018). Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD005290.
- Wu, D. J., Dong, H. C., Tang, T. N., & Zhu, S. F. (2018). Acupressure for insomnia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(45), e13180.
- Zhang, S., Zhu, Q., Zhan, C., Cheng, W., Mingfang, X., Fang, M., & Fang, L. (2020). Acupressure therapy and Liu Zi Jue Qi-gong for pulmonary function and quality of life in patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a study pro-tocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 751.
- Morehead, A., & Salmon, G. (2020). Efficacy of Acupunctu-re/Acupressure in the Prevention and Treatment of Nausea and Vomiting Across Multiple Patient Populations: Implications for Practice. *The Nursing clinics of North America*, 55(4), 571–580.
- Bal S. (2022). Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda akupresürün ağrı, anksiyete ve yaşam bulguları üzerine etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.

- Karakuş, Z., Yangöz, Ş. T., & Zeynep, Ö. Z. E. R. (2022). Kanser İle İlişkili Ağrı ve Anksiyetenin Yönetiminde Akupresürün Etkisi: Sistemik Derleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 9(1), 64-73.
- Yıldırım T. (2020). Laparoskopik kolesistektomi sonrası hastalara akupresür uygulamanın bulantı kusma, ağrı ve uyku kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Erzurum.
- Üstün Tokay A. (2021). Sezaryen sonrası uygulanan akupresür-gastrointestinal motiliteye etkisinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Düzce.
- Bıçak Ayık D. (2020). Palyatif bakım hastalarında konstipasyonun yönetiminde auriküler akupresür uygulamasının etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Yaman Ö. (2018). Açık Kalp Ameliyatı Öncesi Hastaların Kaygı Düzeylerinin Ameliyat Sonrası Ağrı, Dispne, Bulantı-Kusma ve Tedaviye Uyuma Etkisinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Sakarya.
- Arnon Z, Steinberger D, Attias S, Grimberg O, Peterfreund I, Schiff E, Keshet Y. (2018). Nurses as boundary actors: Promoting integrative medicine in hospital wards. *Complement Ther Clin Pract*, 31, 96-103.
- Çakmak S, Nural N. (2017). Complementary and alternative medicine applications in chronic diseases. *Türkiye Klinikleri J Int Med Nurs Special Topics*, 3, 57-64. 63.
- Özkan TK, Balci S. (2018). Çocuklarda Ağrı Kontrolünde Akupresür Kullanımı. *GÜSBĐ*, 7, 234-239.
- McFadden KL, Hernández TD. (2010). Cardiovascular benefits of acupressure (Jin Shin) following stroke. *Complement Ther Med*, 18, 42-48.
- Atan G. (2019). Akupresürün hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncı ve hastalığa bağlı semptomlara etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.

BÖLÜM 10

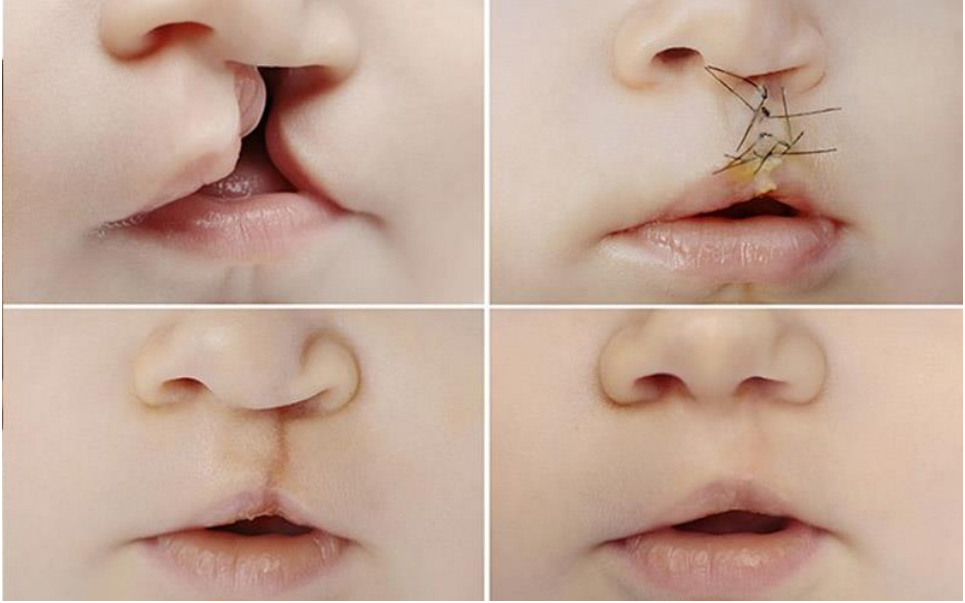
Kraniyofasiyal Deformite Yaratan Sendromlar

Muhammed Said Altun¹

¹ Uzm. Dt., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD
Orcid: 0009-0003-3810-4817

Genetik temelli sendromlar, sıklıkla birden fazla organ sistemini etkileyebilir. Çünkü genetik bir defekt, tüm vücut hücrelerini etkileyerek çoklu sistem tutulumuna yol açmaktadır. Bu tür sendromlar, çene cerrahisinde önemli bir yer tutar, zira birçok genetik bozukluk çene ve maksillofasiyal yapıları doğrudan etkileyebilir ve cerrahi müdahaleyi gerektirebilir [1]. Gelişimsel anomaliler ve bu anomalilere bağlı düzensizliklerin doğru şekilde teşhisi, klinisyenin normal ve dismorfik özellikleri ayırt etme ve tanıma yeteneğine dayanır. Cerrahinin erken aşamalarında, bu yetenek, doğru tanı koyma ve hastaya uygun tedavi stratejileri geliştirme açısından büyük önem taşımaktadır. Sendromların bazıları, hipodonti, mikrodonti, mikrognati ve dudak/damak yarıkları gibi yapılarla sınırlıdır. Bu tür anomalilere sahip hastaların güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için, ilgili sendromlarla birlikte görülen malformasyonların tümüne dair kapsamlı bir bilgiye sahip olmak gerekmektedir.[2]

I) Dudak-Damak Yarıkları:



(DDY tedavi aşamaları)

Dudak damak yarıkları, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen doğuştan gelen anomalilerdir ve dudak, damak veya her ikisinin de yarık olmasıyla karakterizedir. DDY, global sağlık sorunları arasında yer almakta olup, prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, her 700-1000 doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir [3].

Veau Sınıflandırması [4]

Dudak Yarığı Sınıflandırması:

Sınıf I: Sadece dudak kısmında, vermillion (dudak kenarındaki kırmızı alan) hattına kadar uzanmayan, tek taraflı küçük bir çentik.

Sınıf II: Burun tabanına ulaşmayan, fakat dudak boyunca tek taraflı bir yarık.

Sınıf III: Burun tabanına kadar uzanan, tek taraflı dudak yarığı.

Sınıf IV: Dudağın tümüyle ya da kısmi olarak çift taraflı yarığı.

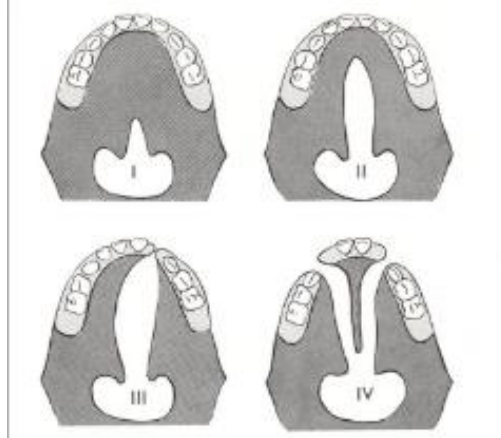
Damak Yarığı Sınıflandırması:

Sınıf I: Yalnızca yumuşak damak bölgesinde yer alan yarık.

Sınıf II: Alveolar süreçlere (dişlerin desteklediği kemik yapılar) ulaşmayan, hem yumuşak hem de sert damak bölgesini kapsayan yarık.

Sınıf III: Premaksiller bölgede, tek taraflı olarak sert ve yumuşak damakla birlikte alveolar süreçleri kapsayan yarık.

Sınıf IV: Premaksiller bölgede, çift taraflı olarak sert ve yumuşak damakla birlikte alveolar süreçleri kapsayan ve sıklıkla premaksillanın hareket etmesine neden olan yarık.



(Veau sınıflaması)

Etiyolojisinde kalıtım, yakın akraba evliliği, kortizon kullanımı, dolaşım sistemi bozuklukları, oligohidroamniozis (amniyon sıvısının azalması), avitaminoz (A ve B2) ve gebeliğin ilk 3 ayında anne adayının geçirdiği virütik

hastalıklar, aldığı ilaçlar (tolidon), maruz kaldığı X ışınları, psikolojik stresler vardır.[5,6]

Maxiller hipoplazi ve dişsel maloklüzyonlar, dudak damak yarıklı bireylerde yaygın fiziksel özelliklerdir. Üst çene genellikle normalden daha geri pozisyonda gelişir ve bu da dişlerin düzgün sıralanmaması ve çeneler arası boyut uyumsuzluğuna yol açar. Dişsel bozukluklar, ortodontik tedavi gereksinimlerini doğurur. Çene deformiteleri, daha ileri cerrahi müdahalelerle düzeltilebilir [7]. Ayrıca, premaksiller bölgede özellikle çift taraflı yarıklarda, çenenin mobil olması sıkça karşılaşılan bir durumdur. Burun ve dudak damak deformiteleri otitis mediayaya sebep olmaktadır. Bu da duyma problemlerine sebep olmaktadır[8]

II)Gorlin Goltz Sendromu:

Gorlin-Goltz sendromu nadir görülen, otozomal dominant geçiş gösteren ve birden fazla organı etkileyen genetik bir hastalıktır. Bu sendrom, özellikle deri, kemik, göz ve merkezi sinir sistemi üzerinde önemli etkiler yaratır. Çoğu vakada, bireylerde bazal hücreli karsinomlar, kistik lezyonlar ve kafatası deformasyonları gibi bulgular gözlemlenir.



(GGS fiziksel özellikler)

Sendrom, özellikle PTCH1 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Çenelerde çok sayıda keratokist görülmektedir.[9]

En belirgin kraniyofasiyal iskeletsel anomaliler şunlar; frontal ve temporoparietal çıkıklık, hipertelorizm (geniş burun kökü), mandibular prognatizm[10].

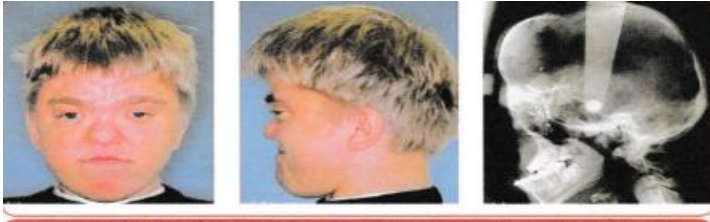


(Multiple keratokist)

%50 sıklıktan daha fazla görülen özellikler şunlardır; çok sayıda bazal hücreli karsinom, birden fazla sayıda odontojenik keratokistler, epidermal kistler, falx cerebri kalsifikasyonu, servikal ya da torasik vertebralarda spina bifida, kaburga anomalileri.

%15 ten daha az görülen özellikler ise; medullablastom, yarık dudak – damak, mental retardasyon[11].

III)Crouzon Sendromu:



(Crouzon sendromu)

Crouzon Sendromu, FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Genetik olarak otozomal dominant geçiş gösterir. Kafatası ve yüz gelişimi üzerinde etkileri olan bu sendrom, çeşitli klinik bulgularla kendini gösterir. Crouzonda kraniyosinosis görülür . Kraniyosinosis kafa kemiklerinin prematür füzyonudur. Normalde bir yaşına kadar kapanmayan fontanelerin erken kapanmasıdır. Bu durumda beyin gelişimi tamamlanamaz ve kafa içi basınç artar. [12]

Fiziksel özellikleri; maksiller hipoplazi, okuler proptozis (göz küreleri öne ve aşağı düşük), belirgin ekzoftalmi.[13]

IV)Pfeiffer Sendromu:



(Pfeiffer sendromu)

Pfeiffer Sendromu, genetik olarak otozomal dominant geçiş gösterir ve sıklıkla FGFR2 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu sendromun klinik özellikleri, özellikle baş ve yüz gelişimi, parmak deformiteleri ve nörolojik etkilerle kendini gösterir.[14]

Belirgin fiziksel özellikleri şunlardır; kafatası koronal sütürlerinde prematür füzyona bağlı brakisefalik görünüm belirgindir. Hipertelorizm ve eksoftalmi görülür.Maksilla hipoplaziktir.Burun kökü alçak ve geniştir. Damak derindir. El başparmakları kısa ve geniştir.[15]

V)Stickler Sendromu:



(Stickler Sendromu)

Stickler Sendromu, bağ dokusu hastalıkları arasında yer alan genetik bir hastalıktır ve genellikle kollajen yapısındaki bozukluklardan kaynaklanır. Kollajen, vücudun bağ dokularının temel yapı taşıdır ve gözler, eklemler, cilt ve kulaklar gibi birçok organı etkileyebilir. Stickler Sendromu, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.

Sendromun başlıca klinik özellikleri;

- Orta yüz hipoplazisi belirgindir.
- Yalnızca damak yarığı olan hastaların % 25'ini oluşturur.
- Eklemlerde hipermobilité vardır.
- Ciddi işitme ve görme problemlerine neden olur.[16]

VI)Apert Sendromu:



(Apert sendromu)

Apert sendromu; el-ayak deformiteleri (sindaktili) ve kafatasında ciddi şekil bozukluğunu içeren fiziksel bulgular ile mental retardasyon ve körlüğün bir kombinasyonudur[17]

Gözler arasındaki mesafe artmış, gözler ekzoftalmik, orbita daha silik bir hal almıştır. Orta yüz hipoplazisi vertikal ve horizontal olarak daha belirgindir ve üst yüz genişliği daha fazladır [17]. Değişen derecelerde gelişim geriliği ve hiperaktivite gözlenmektedir [17].

Hipotonik dudaklara ve üçgen şeklinde ağız yapısına sahip olmaları nedeniyle ağız solunumu yaptıkları ve ayrıca bu hastalarda derin damak kubbesi ve hipoplastik maksilla, dişetinde yaş ile artan lateral şişlikler gibi bulguların da olduğu tespit edilmiştir[18]

VII)Velo-kardiyo-fasiyal Sendrom(Di george sendromu):



(Di george sendromu)

Genetik bir hastalık olup, 22. kromozomda bir delik (22q11.2 delesyonu) nedeniyle meydana gelir. Bu hastalık, bireylerde birçok organ sistemini etkileyebilir ve genellikle kalp, bağışıklık sistemi, yüz gelişimi ve sinir sistemi üzerinde çeşitli problemlere yol açar. Otozomal dominant geçiş gösterir, ancak çoğu vaka de novo mutasyonlarla meydana gelir.[19]

Yalnızca damak yarığı ile ilgili sendromlardan olup; hastada velofaringeal yetmezlik hipernazal konuşma meydana gelir. Maksiller hiperplazi belirgindir. Göz kapakları şişkin, burun kökü belirgindir.[20]

VIII)Down Sendromu:

Bu anomalinin diğer adları; ‘Trisomy 21’ ve ‘Mongolizm’ dir. Çünkü Down Sendromlu çocuklarda 21. kromozom bir çift yani iki adet değil de üç adettir. Yaşı geçkin annelerin mongoloid çocuk doğurma olasılığı daha fazladır. Çalışmalarda çocuğun mongoloid olma ihtimalinin 500 ile 1250 doğumda bir olduğu bildirilmektedir [9,21]



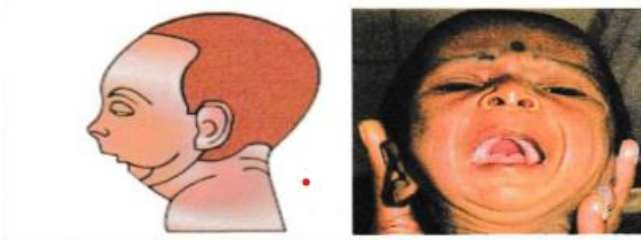
(Down sendromu)

Mongolizmde; gözler dış kenarları yukarı doğru çekik olmak üzere eğiktirler. Gözler arası uzaklık artmış ve burun kökü genişlemiştir [22].

Orta yüz büyüme ve gelişimi eksik olduğundan pseudo prognati inferior görülmektedir. Ağız küçük olduğundan pseudo makroglossi izlenir. Hipotonik kas aktivitesine bağlı dil itimi ve yan çapraz kapanış, mongoloid çocuklarda yaygın bir bulgudur[22].

Süt ve daimi dişlerin sürmelerinde gecikme vardır. Down sendromlu çocuklarda % 40 oranında diş eksiklikliğine rastlanmaktadır. Üst yan kesici dişler eksik değillerse bile (konik formda) şekil anomalisi gösterebilmektedirler. Down sendromlu çocuklarda periodontal hastalık prevalansı oldukça yüksektir. Aynı zamanda mental retardedirler.[21,22]

IX)Pierre-Robin Sendromu:



(Pierre-Robin Sendromu)

Pierre Robin Sendromu, özellikle mikrognatizm (küçük çene), glossotia (dil arkaya kayması) ve solunum güçlükleriyle bilinir. Bu sendrom, çoğunlukla başka genetik hastalıklarla ilişkilidir veya tek başına izole bir sendrom olarak görülebilir. Yalnızca damak yarığı görülen olguların %50'sini oluşturur. Mandibuler gelişim geriliği nedeniyle, embriyonik dönemde, dil öne ve aşağı doğru yönelir (glossopitoz). Bu nedenle de damak kapanamaz. o Hastalarda mental retardasyon da görülebilir[23].

X)Treacher Collins Sendromu (Mandibulofasiyal Dizostoz):



(Treacher Collins Sendromu)

Bu sendromda kulak kepçesinde şekil bozuklukları ve alt göz kapaklarında karakteristik deformasyonlar gözlemlenebilir. Alt göz kapaklarının dış üçte birinde yarıklar bulunmakta olup, bu yarığın dış kısmında kirpikler mevcuttur; ancak, yarığın geri kalan kısmında kirpikler yer almaz. Bu yarıklar, gözlerin dış uçlarının aşağı doğru sarkmasına (antimongoloid görünüm) neden olur. Ayrıca, sağ ve sol zigomatik kemiklerin ya hiç gelişmediği ya da tam olarak gelişmediği, bu nedenle temporal kemik ile birleşen zygomatik arkusun olmadığı görülmektedir [24].

Damak, derin yapıda olup, hastaların yaklaşık %40'ında damak yarığı gözlemlenmektedir. Mandibula, gelişimsel olarak tam olgunlaşmamış ve küçük kalmış olup, ramus uzunluğu kısadır. Gonial açı ise belirgin şekilde büyüktür ve bu durum, iskeletsel açıdan açık kapanışa ve karakteristik olarak kuş yüzü şeklinde bir dış görünümün ortaya çıkmasına neden olmaktadır [24].

XI)Klinefelter Sendromu:



(Klinefelter Sendromu)

Klinefelter Sendromu, genetik bir bozukluktur ve bir X kromozomunun fazlalığından kaynaklanır. Normalde erkekler bir X ve bir Y kromozomu taşırken, Klinefelter sendromlu bireylerde iki X ve bir Y kromozomu bulunur. Bu ekstra X kromozomu, cinsel gelişimi etkiler ve bireylerde hipogonadizm (düşük testosteron seviyeleri) ile birlikte testislerin küçülmesi ve sperm üretiminin bozulmasına yol açar [25].

Hastalarda kas gelişiminde yetersizlik, yüksek ses volümü, güçsüzlük belirgindir. Mandibuler prognatizm izlenebilir[25].

XII)Marfan Sendromu:



(Marfan Sendromu)

Marfan Sendromu, konnektif dokuyu etkileyen ve iskelet, kardiyovasküler ile oküler sistemleri tutan bir genetik hastalıktır[26].,

Marfan Sendromu'nda sıklıkla uzun ve dar yüz yapısına sahip bireylerde derin damak kubbesi gözlemlenmektedir [27]. Belirgin alt çene ve maloklüzyon da bu sendromda görülebilir [27]. Eklemlerde gevşeklik ve uzun kemiklerdeki uzama nedeniyle bireyler orantısız şekilde uzun boylu olabilirler; ayrıca sternal deformite ve skolyoz da sıkça ortaya çıkar . Oftalmik bulgular arasında lens dislokasyonu ve ciddi miyopi yer alır (16). Marfan Sendromu'nda, aortun bağ dokusunda ciddi değişiklikler meydana gelebilir ve bu değişiklikler ölüme yol açabilecek boyutlara ulaşabilir. Bu nedenle, sendromun erken tanınması büyük önem taşımaktadır [27].

Ağız içinde maksiller darlık, derin damak kubbesi, çapraz kapanış ve üst çenede çapraşıklık bulunur. Dolikosefalik yüz tipi ve iskeletsel sınıf II maloklüzyon sık görülür. Hastalar genellikle artmış overjet ve çapraşıklığın düzeltilmesini istediklerinden iyi kooperasyon gösterirler[28].

XIII) Akondroplazi:



(Akondroplazi)

Büyüme ve gelişim döneminde, intramembranöz kemikleşme normal gerçekleşirken, endokondral kemikleşme düzensizleşir ve bu durum epifiz ile kafa tabanı kıkırdağında kalsifikasyon bozukluklarına yol açar [29]. Endokondral kemikleşme bozukluğu, ‘Akondroplastik Cücelik’ adı verilen durumu oluşturur; bu bireylerde baş ve vücut normal büyüklükteyken, kollar ve bacaklar kısa olur [30].

Sfenoid ve oksipital kemikler arasındaki sinkondrozisin erken sinostozu, kafa kaidesinin sagittal yön gelişimini engeller. Yüzün orta üçlüsü içeriye çökerken, alt çene normal gelişirken retrognati superior oluşur . Frontal kemik intramembranöz kemikleşmesine rağmen, sagittal yön gelişimi eksiktir ve bombeli alın görülebilir [29,30].

Ağız içi muayenede, anterior cross-bite, açık kapanış, çapraşıklık, erken süt dişi kaybı ve daimi diş sürmesinde gecikmeler gözlenebilir . Dental ve iskeletsel

sınıf III maloklüzyon, dar maksilla ve makroglossi sık görülen bulgulardır . Ayrıca, dar nasal pasaj ve uyku apnesi riski mevcuttur[30].

XIV)Hemifasial Microsomi:



(Hemifasial microsomi cerrahi öncesi-sonrası)

Hemifasial mikrosomi, ramus veya kondilin hipoplazisi veya aplazisiyle karakterizedir. Yüzün bir tarafında gelişim geriliği ve asimetri görülür; vakaların %31'inde bilateral asimetri vardır . Semptomlar değişken olup, kulak anomalileri ve çene kayması görülebilir. Etkilenen tarafta çiğneme kasları hipoplazik olup, fonksiyon kaybı yaşanır. Maksilla ve zigomatik kemiklerde küçülme, asimetrik damak ve yarıksız derin damak tipik bulgulardır. İki ana belirti; Ramus ve kondilin yokluğu, kulak kepçesi anomalisi [31].

KAYNAKLAR

1. Batshaw ML. Children with disabilities. Baltimore: Paul H. Brookes; 2002.
2. Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: WB Saunders; 1997
3. Mars, M. (2023). "Global Prevalence of Cleft Lip and Palate." *Journal of Craniofacial Surgery*, 34(2), 150-155.
4. McDonald RE, Avery DR, Dean JA. Dentistry for the child and adolescent. St. Louis: Mosby; 2004.
5. Wehby GL, Goco N, Moretti-Ferreira D, Felix T, Richieri-Costa A, Padovani C et al. Oral cleft prevention program (OCPP). *BMC Pediatr* 2012;12:184.
6. Brito LA, Meira JG, Kobayashi GS, Passos-Bueno MR. Genetics and management of the patient with orofacial cleft *Plast Surg Int*; 2012: p. 782-821.
7. Benedict, M. I., et al. (2021). "Long-Term Follow-up of Orthodontic Treatment in Cleft Lip and Palate Patients." *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 59(1), 112-119.
8. Miller, D. R., et al. (2020). "Feeding and Facial Asymmetry in Cleft Lip and Palate Patients." *Journal of Pediatric Surgery*, 55(5), 852-856.
9. Gorlin, R. J., et al. (1960). "Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome." *The American Journal of Human Genetics*, 12(4), 429-456.
10. Solomon, J. S., et al. (2019). "Gorlin-Goltz Syndrome and Its Surgical Management." *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(4), 503-511.
11. Perks, C. A., et al. (2019). "Surgical Management of Keratocystic Odontogenic Tumors in Gorlin-Goltz Syndrome." *Oral Oncology*, 92, 52-58.
12. Cohen, M.M. Jr. (2000) "Crouzon syndrome and other craniofacial dysostoses." *American Journal of Medical Genetics*.
13. Fitzpatrick, D. et al. (2003) "Crouzon syndrome: a review of the literature." *Journal of Craniofacial Surgery*.
14. Kusafuka, T. et al. (2007) "Facial abnormalities in Pfeiffer syndrome: a review of 56 cases." *Journal of Craniofacial Surgery*.
15. Karacan, S. et al. (2010) "Surgical treatment in Pfeiffer syndrome: long-term outcomes." *Plastic and Reconstructive Surgery*.
16. Shprintzen, R. J. et al. (1995) "Facial and craniofacial characteristics of Stickler syndrome." *Cleft Palate Journal*.

17. Raposo-Amaral CE, Raposo-Amaral CA, Garcia Neto JJ, Farias DB, Somensi RS. Apert syndrome: quality of life and challenges of a management protocol in Brazil. *J Craniofac Surg* 2012;23:1104-1108.
18. Letra A, de Almeida AL, Kaizer R, Esper LA, Sgarbosa S, Granjeiro JM. Intraoral features of Apert's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e38-41.
19. Rasmussen, M. et al. (2004) "Facial characteristics of 22q11.2 deletion syndrome." *American Journal of Medical Genetics*.
20. Shprintzen, R.J. et al. (1992) "Facial features in DiGeorge syndrome: A review." *Cleft Palate-Craniofacial Journal*
21. Alio J, Lorenzo J, Iglesias MC, Manso FJ, Ramirez EM. Longitudinal maxillary growth in Down syndrome patients. *Angle Orthod* 2011;81:253-259.
22. Pinkham J, Casamassimo P, Fields H, McTigue D, Nowak A. *Pediatric Dentistry* 3rd Edition. St. Louis: WB Saunders Company; 1999.
23. Wilke, M. S., & Brown, M. P. (2014). *Pierre Robin Sequence: Clinical Management and Considerations for Neonatal Care. Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(2), 151-158
24. Ülgen M. Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. T.C Yeditepe Üniversitesi Yayınları; 1999.
25. Tartaglia, N., & Howell, S. (2010). *Klinefelter Syndrome: A Review of the Literature on Genetic and Clinical Aspects. American Journal of Medical Genetics*, 154A(8), 1504-1513.
26. Bozbuğa N. Marfan Sendromu ve Nicolo Paganini. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:186-187.
27. Morales-Chavez MC, RodriguezLopez MV. Dental treatment of Marfan syndrome. With regard to a case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e859-862
28. Utreja A, Evans CA. Marfan syndrome-an orthodontic perspective. *Angle Orthod* 2009;79:394-400.
29. Yücetaş Ş. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. Atlas; 2005.
30. De Felice C, Parrini S, Tonni G, Verrotti A, Del Vecchio A, Latini G. Abnormal oral mucosal light reflectance in achondroplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:748-752.
31. Meazzini MC, Brusati R, Caprioglio A, Diner P, Garattini G, Gianni E et al. True hemifacial microsomia and hemimandibular SENDROMLAR / SYNDROMES 45 hypoplasia with condylar-coronoid collapse: diagnostic and prognostic differences. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139:e435-447

BÖLÜM 11

Kardiyovasküler Uygulamalarda Doku Mühendisliği

Nigar Sahra Karabul¹ & Hatice Bashir² &
Sude Naz Çataltepe³ & Yağmur Kırbayır⁴ &
Pelin Saraçoğlu⁵ & Murat İhlamur⁶

¹ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 0009-0009-5188-3986

² Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 0009-0007-3495-4629

³ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 0009-0009-0441-5696

⁴ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 0009-0007-0240-7284

⁵ Öğretim Görevlisi, Biruni Üniversitesi, 0000-0002-9701-4286

⁶ Öğretim Görevlisi, Biruni Üniversitesi, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, 0000-0002-0458-5638

GİRİŞ

Hastalık tedavisinde sıklıkla karşılaşılan yöntemlerden biri olan organ nakli, 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. İlk kez 1955'te Murray, tek yumurta ikizleri arasında başarılı böbrek naklini gerçekleştirmiştir. Bu adımın ardından tıpta yeni bir çığır açarak, immünolojik engelleri aşan Murray, genetik olarak özdeş olmayan bir insandan, hastaya allojenik özellik barındıran, böbrek nakli gerçekleştirerek nakil işleminin farklı organ sistemleri için tedavi aracı olduğuna dair bir kapı açmıştır (Olson, Atala, & Yoo, 2011).

Günden güne iyileşen teknolojiye paralel olarak gelişen tıp sektörü ile insan ömrünün uzaması adına önemli bir yol katedilmiştir. Bu olumlu başarı, geniş çaplı yaşlanan nüfusa sebebiyet vereceğinden, donör organlara olan ihtiyaç da her geçen gün daha da fazla artmaktadır. İnsanların yaşlarının ilerlemesiyle organları da bu doğrultuda yaşlanmakta ve çeşitli sorunların ortaya çıkması kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu anlamda donör organlar başarılı bir tedavi yolu olarak görülse de zor eldesi, organ reddi ve nakil sonrası olumsuz immün yanıtın bastırılması için ömür boyunca kullanılmak zorunda olunan bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar hastalarda birtakım komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu sorunlar hekimleri ve bilim adamlarını organ nakline alternatif olabilecek yöntemler bulmak için yeni alanlara yöneltmektedir. 1960'lı yıllarda araştırmacılar cihaz ve malzeme bilimlerini hücre biyolojisi ile ortak paydada buluşturarak disiplinler arası bir alan olan doku mühendisliğini temellerini atmışlardır. Bu yeni alanın amacı doku fonksiyonunu korumak, yapısal destek sağlamak, büyüme faktörlerini alana getirmek, onarmak veya iyileştirmeyi amaçlayan biyolojik ikamelerin geliştirilmesine yönelik mühendislik ve yaşam bilimleri ilkelerini uygulamaktır (Howard, Buttery, Shakesheff, & Roberts, 2008).

1980'lerin başında insan kök hücrelerinin keşfi ile doku mühendisliği stratejilerinde kök hücrelere yer verilmeye başlanmıştır. Yetişkinlerde kök hücrelerin varlığı ilk olarak, radyasyona maruz kaldıktan sonra kemik iliğinin yenilenebildiği mekanizmaları araştıran Till ve McCulloch tarafından fark edilmiştir (3). Kök hücre teknolojilerini büyüme faktörlerinin kombinasyonlarını sağlayabilen materyallerle birleştirerek rekonstrüktif cerrahi veya organ değişimi gerektiren durumları tedavi edebileceğimiz umulmaktadır (Howard et al., 2008).

Bilim insanları geçtiğimiz yirmi yılda insan vücudunun hemen hemen her dokusunu tasarlamaya çalışmıştır. Canlı doku ve organların yenilenmesi; kök hücre, hücre nakli ve doku mühendisliği alanlarının kesişim kümesi niteliğindedir (Hasetine, 1999). Doku mühendisliği, hücre nakli, malzeme bilimi ve mühendisliğin ilkelerini takip ederek normal işlevi geri getirebilecek ve

sürdürebilecek biyolojik ikamelerin geliştirilmesine yöneliktir. Doku mühendisliği stratejileri genellikle iki kategoriye ayrılmaktadır; yeni doku büyümesinin doğru yönlendirilmesi ve yönlendirilmesi için vücudun doğal yenilenme yeteneğine bağlı olan hücre dışı yapı iskelelerinin kullanımıdır (Dahms, Piechota, Dahiya, Lue, & Tanagho, 1998). Bu stratejilerle beraber doku mühendisliği 3 temel yaklaşıma sahip olmaktadır; biyomateryaller, kök hücreler ve sinyalizasyon sistemi. 1999 yılında, o zamanki İnsan Genomu Bilimleri Bilimsel Kurucusu ve İcra Kurulu Başkanı William Haseltine, rejeneratif tıp terimini ortaya atarak geniş bir multidisipliner alanı tek bir tanımlayıcı alan altında toplamıştır (Hasetine, 1999).

BİYOMATERYALLER

Tetrafloroetilen (Teflon) ve silikon gibi yeni malzemelerin üretimi, doku mühendisliğinde çok çeşitli cihazların geliştirilmesine imkân sunmaktadır. Bu cihazlar yapısal destek sağlasa da orijinal dokunun işlevsel bileşeni onarılmamaktadır. Ancak hücre biyolojisi, moleküler biyoloji ve biyokimya alanındaki çalışmalar, hücre dışı matriksin (ECM) vücut dokularındaki hücrelerle, büyüme faktörleri ve ligandlarıyla olan etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamış ve bunun sonucunda yeni biyomateryaller geliştirilmiştir (Olson et al., 2011).

Biyomateryaller vücuttaki dokularda bulunan doğal ECM'nin biyolojik ve mekanik işlevini kopyalamaktadır. Hücrelerin tutunabileceği, büyüyebileceği ve uygun yapı ve fonksiyona sahip yeni dokular oluşturabileceği üç boyutlu bir alan sağlamaktadır. Ayrıca hücrelerin ve uygun biyoaktif faktörlerin vücutta istenen bölgelere iletilmesine de izin vermektedirler (Kim & Mooney, 1998). Biyomateryaller aynı zamanda in vivo kuvvetlere karşı mekanik destek de sağlayabilir. Böylece doku mühendisliği ürünü bir organın önceden tanımlanmış üç boyutlu yapısı doku gelişimi sırasında korunmaktadır (Olson et al., 2011).

Biyomateryal, toksisite göstermeden normal dokunun yenilenmesini desteklemek için biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak emilebilir olmalıdır. Uyumsuz malzemeler, sonunda reddedilecektir (Kim & Mooney, 1998). Bozunma ürünleri üretildiği durumda, bu bozunma ürünlerinin dokulardaki konsantrasyonunun tolere edilebilir bir seviyede kalmasını sağlamak için metabolik yollar ile vücuttan uzaklaştırılmalıdır (Bergsma et al., 1995).

Doku mühendisliğinin ana prensiplerinden olan biyomateryaller 3 farklı gruba ayrılmaktadır: Polimerler; kendi içerisinde doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal olarak türetilmiş materyaller (örneğin; kollajen ve aljinat)

ve poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polilaktik asit (PLA) gibi sentetik polimerlerdir (Kelleci, Allahverdiyev, Bağırova, İhlamur, & Abamor, 2024; Lee et al., 2008).

Biyoseramikler, yeni kemik oluşumunu teşvik etmektedirler. En yaygın kullanılan biyoseramikler arasında kalsiyum fosfatlar, kalsiyum sülfatlar ve biyoaktif camlar (BG'ler) bulunmaktadır (Perić Kačarević et al., 2020). Polimer ve biyoseramik iskeleler, kemik dokusu rejenerasyon malzemeleri olarak en çok ilgi görenler olmasına rağmen, sahip olduğu güçlü mekanik özellikleri ve zayıf dövülebilirlikleri dezavantaj oluşturmaktadır. Bu malzemeler gibi metaller mükemmel biyoyumluluk göstermektedir. Metaller, paslanmaz çelik, titanyum alaşımlı, kobalt-krom esaslı, alüminyum, kurşun ve gümüş gibi elementlerle enkapsüle edilerek kemiklerin onarımı için önemli bir kimlik niteliğinde olmaktadır. Ancak, bu metaller biyobozunur değildir. Bu durum da materyalin çıkarılması için ikincil bir cerrahiye müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır ya da metalik implant ömrü boyunca yerinde kalmaktadır. Örneğin demir (Fe) metali, alüminyum gibi mükemmel mekanik özelliklere sahiptir. Ancak in vivo ortamda çok yavaş bir bozunma hızına sahip olduğundan, kalıcı bir doku tepkisine neden olabilmektedir. Bu biyomateryal sınıfları biyoyumluluk açısından test edilmiştir. Doğal polimerler biyolojik olarak tanınma açısından potansiyel avantaja sahiptirler. Buna karşın sentetik polimerler ise, farklı kimyasal kombinasyonlar ile dayanıklılık, bozunma hızı ve mikro yapı gibi kontrollü özelliklerle büyük ölçekte oynamalarla yapılabilirler (Zheng, Gu, & Witte, 2014).

KÖK HÜCRELER

Kök hücreler, farklı hücre tiplerine farklılaşabilme ve kendini yenileme yeteneğine sahip olan özel hücrelerdir. Kök hücreler embriyoda bulunabilirken yetişkin hücrelerde de bulunabilmektedir. Totipotent kök hücreler, organizmanın tüm hücrelerine bölünebilmekte ve farklılaşabilme yeteneğine sahip olmaktadır. Bu bağlamda totipotensi en yüksek olan kök hücrelerdir. Hücrelerin hem embriyo hem de embriyo dışı yapılar oluşturmaya olanak tanımaktadır. Örneğin, spermin yumurtayı dölemesi ile oluşan zigot, bir totipotent kök hücredir. Pluripotent kök hücrelerin (PSC), Totipotent kök hücrelere kıyasla totipotensi daha düşüktür. Tüm germ katmanlarının hücrelerini oluşturmaktadırlar ancak plasenta gibi ekstra embriyonik yapıları oluşturmamaktadırlar. Embriyonik kök hücreler (ESC) totipotensi özellikleri bakımından pluripotent kök hücre özelliklerini taşımaktadırlar. Multipotent kök hücreler, PSC'lere göre daha dar bir farklılaşma spektrumuna sahiptir. Ancak belirli hücre soylarının farklı hücrelerine farklılaşabilirler. Çeşitli kan hücrelerine dönüşebilen hematopoetik

kök hücreler, mezankimal kök hücre yapısındadır. Oligopotent kök hücrelerde spektrum daha da azalmaktadır. Miyeloid kök hücre, beyaz kan hücrelerini oluşturabilirken kırmızı kan hücrelerini oluşturmamaktadır. Unipotent kök hücreler, en dar farklılaşma yeteneğine sahiptir. Tekrar tekrar bölünebilme kapasiteleri diğer kök hücrelere kıyasla daha azdır. Rejeneratif tıpta terapötik kullanım için umut verici bir aday olarak görülmektedir. Bu hücreler yalnızca tek bir hücre tipini, örneğin dermatositleri oluşturabilmektedirler (Ihlamur, Kelleci, Zengin, Allahverdiyev, & Abamor, 2024; Zakrzewski, Dobrzyński, Szymonowicz, & Rybak, 2019).

Embriyonik Kök Hücreler: İnsan embriyonik kök (hES) hücreler özel hücrelerdir. Farklı hücre tiplerine farklılaşabilir. Pluripotent bir özelliğe sahiptirler. Yumurta ve spermin döllenmesinden 5 gün sonra blastosist aşamasında embriyonun iç hücre kütesinden izole edilebilirler ve genellikle fare embriyonik fibroblastlarından veya insan besleyici hücrelerinden oluşan besleyici katmanlar üzerinde büyütülmektedirler (Richards, Fong, Chan, Wong, & Bongso, 2002).

Yapılan çalışmalar ile bu hücrelerin bir besleyici katman kullanılmasına gerek olmadığını herhangi bir besleyici katman bulunmadığında da büyütülebileceğini önermektedir. Bu sayede, insan hücrelerinin fare virüslerine ve proteinlerine maruz kalması önlenabilmektedir. Bu hücreler, mevcut yayınlanmış protokoller kullanılarak büyütüldüklerinde en az 80 pasaj (trpipsin ile müdalehe) boyunca farklılaşmamış durumlarını koruyarak kültürde uzun ömür göstermiştir (Reubinoff, Pera, Fong, Trounson, & Bongso, 2000).

Embriyonik kök hücreler in vitro olarak üç embriyonik germ katmanının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) tümünden hücrelere farklılaşabilmektedir. Ek olarak, pluripotensitelerinin bir başka kanıtı olarak, embriyonik kök hücreler, kültürdeyken üç embriyonik germ katmanının tümünü içeren hücre kümeleri olan embriyoid gövdeler oluşturabilir ve in vivo teratomlar oluşturabilmektedirler. Ancak embriyoların elde edilmesi, bir canlının öldürülmesine bağlı olması nedeniyle hES hücreleri birçok etik ve dini tartışmaya neden olmaktadır. Dolayısıyla bu hücrelerin kullanımı şu anda birçok ülkede yasaklanmıştır (Itskovitz-Eldor et al., 2000).

Yetişkin Kök Hücreler: Kök hücrelerin keşfiyle birlikte, yetişkin kök hücre araştırmaları yoğun bir çalışma alanı olmaya devam etmektedir. Çünkü tedavi potansiyelleri çok sayıda dejeneratif bozukluğa uygulanabilmektedir. Geçtiğimiz on yılda, kemik iliği ve mide-bağırsak sistemi dışında beyin, deri ve kas dahil olmak üzere birçok yetişkin dokusunda yetişkin kök hücre popülasyonları

bulunmuştur. Vücudun her yerindeki organlarda başka birçok yetişkin kök hücre türü tanımlanmıştır ve bunlar ilgili organların onarımı için birincil birimleri olarak görülmektedir (Weiner, 2008).

Yetişkin kök hücrelerinin dokuya özgü olmasının dikkate değer bir istisnası, aynı zamanda multipotent yetişkin plastisiteye sahip mezenkimal kök hücredir (MSC). Bu hücre tipi kemik iliği stromasından elde edilmektedir. In vitro olarak çok sayıda doku tipine farklılaşabilmektedir. Multipotent yetişkin progenitör hücreler, nöronal, yağ, kas, karaciğer, akciğer, dalak, ve bağırsak dokusu dahil olmak üzere çeşitli dokulara dönüşebilir (Olson et al., 2011).

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler: Yamanaka, yetişkin fare fibroblastlarının yeniden programlanması ile uyarılmış pluripotent duruma (iPS) dönüşebileceğini keşfetmiştir. Yeniden programlama, hastaya özel pluripotent kök hücreler üretmek için yetişkin somatik hücrelerin farklılaşmasını içeren bir tekniktir. Bu teknik özellikle heyecan verici çünkü pluripotent kök hücrelerin embriyo kullanılmadan elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca yeniden programlamayla oluşturulan hücreler, kullanılan somatik hücrelerle genetik olarak aynıdır ve reddedilmelerine olanak vermemektedir. Yetişkin kök hücrelerini yeniden programlamak için, embriyonik kök hücreler için önemli olduğu düşünülen 24 geni incelemişlerdir ve retroviral vektörler yoluyla raportör fibroblastlara aktarıldığında ilaca dirençli hücrelerle sonuçlanan 4 anahtar gen (Oct3/4, Sox2, c-Myc ve Klf4) belirlemişlerdir. Ortaya çıkan iPS hücreleri, kendi kendini yenileyen embriyonik kök hücrelerin ölümsüz büyüme özelliklerine sahipti. Embriyonik kök hücrelere özgü genleri eksprese etmiş ve in vitro embriyoid cisimcikler ve in vivo teratomlar oluşturmuşlardır. iPS hücreleri fare blastosistlerine enjekte edildiğinde çeşitli hücre tiplerine dönüşümlerini sağlamışlardır (Takahashi & Yamanaka, 2006). Ancak bu şekilde seçilen iPS hücreleri pluripotent olmasına rağmen embriyonik kök hücrelerle birebir ortak özellikler göstermezler. iPS hücrelerinin gen ekspresyon profilleri, embriyonik kök hücrelerinkinden farklıdır. iPS hücrelerinin epigenetik durumu, somatik hücrelere de embriyonik kök hücrelere de benzemektedir. Bu durum yeniden programlamanın eksik olduğunu göstermektedir (Olson et al., 2011).

SİNYALİZASYON

İskeleler hücre büyümesi için destek olarak kullanılabilir. Buna ek olarak, aynı zamanda ilaç dağıtımı için de bir araç olmaktadır. Doku mühendisliği/rejeneratif tıp stratejileri, hücrelerle etkileşimi ve entegrasyon için uygun fiziksel ve hücresel sinyallerin dahil edilmesi gerekmektedir. Aktif proteinler ve büyüme faktörleri gibi faktörler ile entegre edilmiş hücreler önemli

bir başarıya sahiptirler (Brittberg et al., 1994). Dikkat edilmesi gereken konulardan biri de iskele üretimi sürecinde proteinlerin konformasyonunu ve fonksiyonunu korumaktır. Birçok faktörün farklı aşamalarda bağımsız olarak salınması da dahil olmak üzere çok fazla komplikasyon önümüzde durmaktadır. Çeşitli sinyallerle entegre edilmiş hücreler, implantasyon sonrasında hücreler iskele bölgesine alınmakta ve matrisler boyunca doku oluşturmaktadırlar. Sinyalizasyon gelecekte daha karmaşık doku mühendisliği prosedürleri için umut sunmaktadır (Howard et al., 2008).

DOLAŞIM SİSTEMİ

Dolaşım sistemi (kardiyovasküler sistem) vücuttaki tüm hücrelere besin ve oksijen taşımada görevlidir. Çeşitli uyarılara tepki vererek damarlarda taşınan kanın hızını ve miktarını kontrol edebilmektedir. Kalp ve vücuttaki tüm kan damarlarından (arterler, toplardamarlar ve kılcal damarlar) oluşmaktadır. Atardamarlar kanı kalpten uzaklaştırırken; toplardamarlar ise kanı kalbe geri taşımaktadır. Damarlar kanı kalbe geri taşıırken, kanın geri akışını önleyen valfler içermektedir. Kan damarları sistemi bir ağaca benzemektedir. Ana arter (aort) olan “gövde” niteliğindeki damar, Arterler; kanı kalpten uzaklaştırmaktadır ve daha küçük arterlere bölünebilmektedir. Büyük arterler kan akışının en yüksek basıncına sahiptir. Yüksek basınca uyum sağlamak için daha kalın ve elastik bir yapıdadır. Arteriyoller gibi daha küçük arterler olup, vücudun belirli bölümlerine kan akışını düzenlemek için kasılan veya gevşeyen düz kasın fazlalık gösterdiği özel damarlardır. Arterioller daha küçük bir kan basıncına sahiptir. Bu durum arterler kadar, elastik olmalarına gerek olmadığı anlamına gelmektedir. Kılcal damarlar en küçük arterlerdir. Arteriollerden ayrılmakta ve tek hücreli bir tabakaları bulunmaktadır. Bu ince tabaka, besinlerin, gazların ve atıkların doku ve organlarla girişi ve çıkışını sağlamaktadır (Syed, Khan, & Toma, 2023).

İnsan vücudunda sistematik dolaşım ve pulmoner dolaşım olmak üzere, birbirine bağlı iki farklı kan dolaşım sistemi vardır: Sistemik dolaşım, organlara, dokulara ve hücrelere kan sağlamaktadır. Sistemik dolaşım sayesinde doku ve organlar oksijen ve diğer hayati maddeleri almaktadır. Pulmoner dolaşım ise soluduğumuz taze oksijenin kana karıştığı yerdir. Aynı zamanda kandan karbondioksit salınımı gerçekleşmektedir. Arterioller, büyük arterlerden daha sert oldukları için pulmoner dolaşımdaki direncin çoğunu oluşturmaktadır (Syed et al., 2023).

Kan dolaşımı, kalp atımı ile gerçekleşmektedir. Kan, her iki atriyumdan (kalbin üstteki iki odası) ventriküllere (alttaki iki odacık) akmakta ve daha sonra genişlemektedir. Bir sonraki aşamaya ejeksiyon dönemi denir. Bu her iki

ventrikülün kanı büyük arterlere pompalamasının gerçekleştiği kısımdır. Sistemik dolaşımda, sol ventrikül oksijenden zengin kanı ana artere (aort) pompalamaktadır. Arterde bulunan oksijence zengin kan daha küçük arterler sayesinde doku ve organları hedef almaktadır. Doku ve organlara kan, oksijeni, besin maddelerini ve diğer önemli maddeleri bırakmakta ve karbondioksit ile atık ürünleri toplamaktadır. Artık oksijeni azalan kan toplardamarlarda toplanmakta ve pulmoner dolaşımın başlangıç kısmı olan sağ kulakçığa ve sağ karıncığa gitmektedir. Karbondioksitçe zengin kan sağ karıncıktan arterlere ve kılcal damarlara ayrılan pulmoner artere pompalanır. Böylece nefes verdiğimizde karbondioksit vücudumuzu terk etmektedir. Bir sonraki kalp atışı yeni bir sistemik dolaşım döngüsünü başlatmaktadır (Syed et al., 2023).

Kalbin Fizyolojisi

Kalp, kanı pompalayarak damarlar sayesinde doku ve organlara kan taşımının başlamasını sağlayan organdır. Kalp, sistemik ve pulmoner dolaşımlara kan akışını sağlamak için sağ ve sol olmak üzere iki farklı pompa halinde düzenlenmiş dört odadan oluşmaktadır. Sağ atriyum (sağ kulakçık), akciğerler (sistemik dolaşım) hariç vücudun üst ve alt kısımlarından oksijeni giderilmiş kanı toplamaktadır. Ayrıca kalp kasından gelen oksijensiz kan, koroner sinüs yoluyla sağ atriya akmaktadır. Bu nedenle sağ atriyum, oksijence fakir kanın dolması için bir kap niteliğindedir. Sağ atriyaındaki kan, triküspit kapaktan geçerek, sağ kalbin ana pompalama odası olan sağ ventrikülü (sağ karıncığı) doldurmaktadır. Sağ ventrikül kanı, sağ ventriküler çıkış yolu boyunca pulmonik kapaktan geçerek kanı oksijence zenginleşmek amacıyla akciğerlere yönlendiren pulmoner artere pompalamaktadır. Akciğerlerdeki kan, akciğer alveollerindeki oksijene yeterince yakın olduğu kılcal damarlardan geçerken oksijence zenginleşmektedir. Bu oksijenli kan, her akciğerden iki tane olmak üzere dört akciğer toplardamarı tarafından toplanmaktadır. Oksijence zengin kan, bu dört damar sayesinde sol atriyağa geçmektedir. Sağ atriyağında olduğu gibi, sol atriyum da kan ventriküle aktarılmaktadır. Böylece oksijenli kan, mitral kapaktan geçerek sol ventrikülü doldurmaktadır. Bu dört kalp kapakçığının amacı kanın ileri doğru akışını sağlarken geri akışını engellemektir. Sol ventrikül, sol kalbin ana pompalama odasıdır. Buradan oksijence zenginleşen kan aort kapağı yoluyla sistemik dolaşıma taze oksijenli kanı pompalamaktadır. Döngü bir sonraki kalp atışında yeniden tekrarlanmaktadır (Chaudhry, Miao, & Rehman, 2025).

Kalptaki iletim sisteminde, alınan elektrik uyarısına yanıt olarak kalp kası kasılmaktadır. Superior vena kava ile sağ atriyağın birleştiği yerde bulunan kalbin ana pili olan sinüs düğümü, dakikada yaklaşık 70 kez ritmik olarak elektrik

sinyali üretmektedir. Bu elektrik sinyali Bachmann demeti aracılığıyla sol atriya taşınmaktadır. İletim sağ atriyal kas yoluyla, Koch üçgeninde yer alan atriyoventriküler düğümde gerçekleşmektedir. AV düğümü elektrik sinyalini almakta ve onu his demetine biraz gecikmeyle iletmektedir. Bu gecikmenin nedeni, elektrik sinyaline yanıt olarak ventriküllerin kasılmasından önce atriyumların ventriküllere boşaltılmasına zaman tanımadır. Sinyalin bir sonraki durağı olan his demetleri; sağ ve sol demetlerden oluşmaktadır. Bu demetler Purkinje lifleri adı verilen küçük art arda dallardır. His-Purkinje ağacı, elektrik sinyalini her iki ventrikülün tüm bölümlerine hızlı bir şekilde ileterek, her iki ventrikülün tüm kısımlarında neredeyse eş zamanlı bir kasılma meydana getirerek tekdüze ve koordineli bir kasılma sağlamaktadır (Chaudhry et al., 2025).

Kalbin fizyolojisini anlamak için kalp debisi, atım hacmi, ön yük, Frank-Starling yasası, son yük ve ejeksiyon fraksiyonu kavramlarını anlamak gerekmektedir. Kardiyak debi (CO), sol ventrikülden atılan kan miktarıdır ve normalde venöz dönüşle eşittir. Hesaplaması $CO = \text{atım hacmi (SV)} \times \text{kalp atış hızı (HR)}$ şeklindedir. SV, kasılma sonrasında kalpten dışarı pompalanan kan miktarıdır. Ön yük, ventriküler EDV'nin ventriküler kas üzerindeki basıncıdır. Frank-Starling yasası EDV ve SV arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Bu yasa, kalbin CO'2'i venöz dönüşle eşitlemeye çalıştığını belirtmektedir. Venöz dönüş arttıkça sol ventrikülden daha büyük bir EDV olmakta ve bu da ventrikülün daha da gerilmesine sebebiyet vermektedir. Ventrikülün daha fazla gerilmesi ile kasılma kuvveti büyük ve daha büyük bir SV oluşmaktadır. Son yük, kanı ileri itmek için sol ventriküler basıncın aşması gereken basınçtır. Son olarak, ejeksiyon fraksiyonu (EF) SV/EDV 'ye eşittir. Normal bir EF %55'ten büyüktür. Düşük EF kalp yetmezliğini ifade etmektedir (Chaudhry et al., 2025).

DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER UYGULAMALAR

Miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve sonradan sahip olunan kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar, sıklıkla karşılaşılan durumlardır. Şu anda, tedavi veya onarım için kullanılan kapaklar, yamalar ve iletimler mükemmel değildir ve hastaları tromboz (pıhtı oluşumu), sınırlı dayanıklılık ve pediatrik popülasyonlarda büyüme eksikliğinden kaynaklanan tekrar ameliyat ihtiyacı gibi bir veya daha fazla süregelen riske sebebiyet vermektedir. Bu problemlerin çözümü için doku fonksiyonunu geri kazandıran, sürdüren veya iyileştirmeye yarayan doku mühendisliği umut verici bir yaklaşımdır (Wu, Liu, Cui, & Han, 2006). Yeniden şekillendirme ve büyüme potansiyeline sahip

hastalara bireysel tedavi sağlamayı amaç edinen doku mühendisliği, kalp cerrahisi için de önem teşkil etmektedir. Bu bağlamda doku mühendisliğiyle modifiye edilmiş kalp kapakçıklarının potansiyel avantajları ve kan damarı ikameleri hakkında doku mühendisliği çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aynı dönemde Nerem ve arkadaşları kan damarı ikameleri yaratmak için hücre mühendisliğini başlatmıştır. Pratik olarak, hastanın sağlıklı hücreleri veya dokusu toplanarak, in vitro kültürlenerek çoğaltılabilecektir. Yeterli hücre sayısına ulaşıldığında, bozulan dokunun işlevselliğini yeniden sağlamak için 3 boyutlu bir yapı iskelesi oluşturulabilmektedir. Tekrarlayan müdahaleler ve ameliyatlardan kaçınılması açısından konjenital kalp cerrahisinde ilgi çekicidir (Smit & Dohmen, 2015).

Miyokard enfarktüsü sonrası canlı olmayan miyokardın cerrahi yöntemlerle çıkartılarak kardiyak greftlerin eklenmesi ile kardiyak fonksiyonu iyileştirilebilmekte ve konjestif kalp yetmezliği önlenabilmektedir (Wu et al., 2006). Kardiyovasküler alanda, otolog end-diferansiye endotelyal hücrelerle ekilen nispeten basit kardiyovasküler greftler, doku mühendisliğinin bu alandaki ilk uygulamasıdır. Bu endotelyal hücreler greftlerin açıklık oranlarında yalnızca önemli bir iyileşme sağlamakla kalmamış, aynı zamanda in vitro ortam oluşturarak canlı greft kanallarının karmaşıklığını da göstermiştir. Bu greftler sayesinde periferik ve koroner damar hastalıklarında önemli veriler elde edilmiştir. Başarı ile sonuçlanan bu uygulamanın ardından akciğer kanallarında, kemik iliği hücreleri yamalara ekilmek üzere kullanılmıştır. Düşük basınç koşulları altında implantasyonun olumlu sonuçlanması ile öncelikle sistemik dolaşıma doku mühendisliği ürünü implante edilmiş ve ardından aortik kalp kapakları üzerinde denenmiştir (Meinhart, Halbmayer, Deutsch, & Zilla, 2002).

Kalp cerrahisi sırasında, tekrar gerektiren operasyonda her zaman yeterli greft materyali mevcut olmamaktadır ve spesifik hasta popülasyonunda koroner bypass cerrahisinin uzun vadeli sonuçlarının koroner arter stentleri ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu gösterdiğinden ilave greft materyaline ihtiyaç duyulmuştur (Serruys et al., 2009). Oluşan ihtiyaç sonrası Konertz ve arkadaşları, otolog vasküler endotelyal hücrelerle in vitro modifiye gerçekleştirilen 4 mm'lik e-politetrafloroetilen greftlerin in vitro tohumlanmasına başlamışlardır. Daha iyi bir hemostaz sağladığı farkedilen ksenojenik greftler de iskele olarak kullanılmıştır (Smit & Dohmen, 2015). Endotelyal hücrelerin implantasyona kadar geçen süreydi dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle hücre işlevselliğini kaybetmeden yeni hücre kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde koroner arter hastalığının iyileştirilmesinde kullanılan hibrid tedavi sayesinde bu zorlu greftlere olan ihtiyaç azalmıştır (Gosev & Leacche, 2014).

Bu vasküler greftlerinde gelişmeler yaşanırken Vacanti ve arkadaşları kalp kapakçıkları ile ilgili doku mühendisliğini üzerinde çalışmalar gerçekleştirmiştir. Otolog endotel ve interstisyel kapak hücreleri ile in vitro tohumlanmış biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden oluşturdukları kapak yaprakçıklarını bir kuzunun sağ ventriküler çıkış yoluna implante etmişlerdir (Shinoka et al., 1995). Ardından sentetik yamalar veya pulmoner arter üzerine in vitro tohumlanmış kemik iliği hücreleri kullanılarak ilk klinik implantasyonları başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Bu süre zarfında otolog vasküler endotelyal hücre tohumlu pulmoner hücreleştirilmiş kriyoprezerve edilmiş allograftı başarılı bir şekilde implante etmiş ve doku mühendisliği ile oluşturulan kalp kapakçığının 10 yıl gözlemlenerek uygun davranış gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Smit & Dohmen, 2015).

Biyoreaktörler İçinde Doku Büyümesi: Biyoreaktör, in vitro hücrelerin, dokuların, destek yapılarının ve organların oluşturulması için fizyolojik ortamları simüle eden bir sistem olarak tanımlanmaktadır. Biyoreaktörler, pH'ın korunmasını kolaylaştıran, homojen karışıma olanak sağlayan ve kütle transfer oranları üzerinde hassas kontrol sağlayabilen özel tasarımlardır. Ayrıca, birçok biyoreaktörde kayma stresi kolayca izlenebilmektedir. Son yayınlar hem kalp kapakçıkları hem de arteriyel replasmanlar oluşumunda hücre bağlanma ve mekanik özelliklerin optimizasyonunda kayma stresinin faydalı etkileri üzerine değinilmektedir. Ancak, mevcut biyoreaktörler yalnızca birkaç milimetre kalınlığındaki kafeslerle kullanım için tasarlanmıştır. Bu da dokuların potansiyel uygulamalarını sınırlamaktadır (Barron, Lyons, Stenson-Cox, McHugh, & Pandit, 2003).

Greftlerin Vaskülarizasyonu: Kardiyovasküler greftlerin doku mühendisliğinde bazı engelleri ile karşılaşmaktadır. Greftlerin doku oluşumu sırasında canlı kalmasını sağlamak gerekmektedir. Ayrıca implantasyon sonrası entegrasyonuna izin vermek için greftin hemen vaskülarize olması gerekmektedir. Çünkü konakçının vaskülarizasyonu, implantı beslemek için yeterli bir kaynak sunmamaktadır. Doku mühendisliği alanı geliştikçe, daha büyük çaplı doku oluşturulması ve doku yapılarında anjiyogenezin indüklenmesi istenmektedir. Son çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doku vaskülarizasyonunun vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi anjiyogenez indükleyici faktörlerin yavaş salınımı ile artırılabilir. Buna karşın, kan damarlarının oluşumunda hızlanma gerçekleşmemekte ve oluşan damarlar genellikle kan taşımak için gereken yeterli kalitede olmayabilmektedir (Perets et al., 2003).

Miyokardiyal Yapılar: İdeal miyokardiyal yapı, yerleştirildikten sonra canlılığını koruyabilen ve morfolojik özelliklerini gösteren organ mimarisine mekanik, elektriksel ve işlevsel entegrasyon sağlayarak hastalıklı miyokardiyumun sistolik ve diyastolik fonksiyonunu iyileştiren yapılardır. Dolayısıyla yapılar kasılabilir, elektrofizyolojik olarak stabil kalabilir, sağlam ancak esnek mekanik bir yapıya sahiptirler. Yerleştirildikten sonra hızlı bir şekilde vaskülarize olabilmektedir (Zimmermann, Melnychenko, & Eschenhagen, 2004).

Fetal veya neonatal kardiyomiyositler kullanılarak biyomühendislik yapılarının hayatta kalma ve fonksiyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu yaklaşımın önemli bir kısıtlamaları, kardiyomiyositlerin çoğalmakta sınırlı olmasıdır. Bu, primer kardiyomiyositler, otojen bir hücre kaynağı olarak miyokardiyal hakkındaki uygulamaları engellemektedir. Buna karşılık, kök hücreler yüksek çoğalma kapasitesine sahiptir ve kalp değiştirme terapisi için büyük umut sağlamaktadır. Memeli kalpler sadece kardiyomiyositlerden değil aynı zamanda birçok hücre türünden oluşmaktadır. Fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar ve diğer lökosit kökenli hücreler memeli kalbinin içerdiği hücreler arasındadır. Kalp kası hücresi olmayan bu hücreler, kalp ve kardiyak miyosit gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. İş birliği içerisinde olan bu hücreler, miyokardiyal yapıların doku mühendisliğinde oldukça gereklidir. Postnatal yetişkin kök hücrelerin, kardiyomiyositler, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerine diferansiye olma potansiyeli, miyokardiyal doku mühendisliği gereksinimlerini karşılayabilme potansiyeline sahiptir (Wu et al., 2006).

Kalp Kapakları: Temel fikir, bir kalp kapağı şeklinde biyobenzer ve biyobozunur bir iskelete otojen hücrelerin nakledilmesidir. Hücrelerin iskelete tutunmasının ardından, kendi ekstrasellüler matrislerini oluşturulması ile polimer iskelet çözünmeye başlamaktadır. Bu yaklaşımla, teorik olarak, hücrelerin alındığı aynı hastaya nakledilebilecek canlı ve otojen bir doku mühendisliği kalp kapağı oluşturulabilmektedir. Bu implante edilebilir doku mühendisliği yapısı, mekanik kapaklar, glutaraldehit ile sabitlenmiş ksenogreftler ve homogreftler gibi mevcut kalp kapaklarına göre belirli potansiyel avantajlara sahiptir. Doku mühendisliği kapak, çoğu doğal kapak gibi büyüme potansiyeline ve ömür boyu dayanma potansiyeline sahip olan yaşayan bir implant olma vaadi vermektedir (Knight, Booth, Wilcox, Fisher, & Ingham, 2005). Çeşitli başarı düzeylerinde yetişkin kök hücrelerinin ve doku mühendisliğinin kalp kapakları değiştirilmesi üzerine birkaç çalışma bildirilmiştir. Hoerstrup ve ark. insan MSC'ler kullanılarak tamamen otojen, yaşayan bir doku mühendisliği kalp kapakları başarılı bir şekilde

geliştirmişlerdir. Yeni doku, insan doğal kalp kapak doku morfolojik özelliklerini ve mekanik özelliklerini göstermiştir. Son zamanlarda, Sutherland ve ark. sentetik biyobozunur bir iskeletle birleştirilmiş kemik iliği kökenli MSC'lerden otojen yaşayan kalp kapakları oluşturma'nın mümkün olduğunu ve bu tür doku mühendisliği yapılarının uzun süre dolaşımında işlev görebildiğini göstermişlerdir (Sutherland et al., 2005).

Vasküler Greftler: Doğumsal kardiyovasküler defektlerinin cerrahisindeki, büyüme ve rejenerasyon kapasitesine sahip canlı dokunun yerine konulabilecek bir materyallerin mevcut olmaması sorun teşkil etmektedir. Otojen kök hücreler, vasküler greftler veya kondüitler için bir kilit nokta niteliğindedir. Yapılan çalışmalara göre, EPC'ler, umbilikal kord hücreleri ve kemik iliği hücreleri implantasyondan önce çeşitli greft materyallerine eklenmiştir. Meinhart ve ark. yaptığı çalışmalarda EPC'leri periferik kandan yoğunluk gradyanı santrifüjasyonu ile izole ederek dekülerize vasküler greftlerin ekimini gerçekleştirmişlerdir. EPC'lerle eklenen vasküler greftler, koyunlarda karotid grefti olarak 130 gün boyunca açık kalmıştır. Oysa ekilmemiş greftler 15 gün içinde tıkanmıştır. Umbilikal kord kökenli hücreler, biyobozunur iskeletlere mükemmel bir şekilde iç büyüme göstermiş ve kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimiyle organize doku oluşumu göstermiştir. Schmidt ve meslektaşları, insan umbilikal kord kökenli fibroblastlar ve EPC'lerden oluşan canlı yamalardan oluşan yapının inşasını bildirmişlerdir. Ekimli yamaların histolojisi, tüm örneklerde katmanlı canlı doku oluşumunu göstermiştir. EPC'ler sürekli endotelial fenotip ve ilgili fonksiyonel özellikleri gösterirken, kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriksin ana bileşenleri biyokimyasal olarak tespit edilmiştir. Yamaların gerilme özellikleri, doğal benzer dokuların özelliklerini göstermiştir. Bu yeni hücre kaynağı, doğumsal kalp müdahaleleri için çok yönlü, canlı, otojen yerine koyma materyallerinin doku mühendisliğini mümkün kılacaktır. Klinik ortamda ve deneysel modelde elde edilen cesaret verici sonuçlar, dokuların mühendislik yaklaşımının özellikle pediatrik kardiyovasküler cerrahide politetrafloroetilen greftler veya allogreftlere alternatif bir yöntem olarak önemli bir rol oynayabileceğine inanmayı sağlamaktadır (Wu et al., 2006).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar, sağlık sorunlarının başında gelmekte ve etkin tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Geleneksel tedavi yaklaşımları, hastaların yaşam kalitesini artırmakla birlikte, organ nakli gibi yöntemler sınırlı donör kaynağı ve immün yanıt gibi önemli dezavantajlara

sahiptir. Doku mühendisliği; biyomalzemeler, kök hücreler ve biyoteknolojik yaklaşımlarını bir araya getirerek, bu alanda umut vadeden çözümler sunmaktadır. Bu çalışmada, doku mühendisliği tekniklerinin kardiyovasküler sistemdeki uygulamaları ele alınmış ve biyomateryallerin, kök hücre bazlı tedavilerin ve sinyalizasyon sistemlerinin kalp ve damar hastalıklarının tedavisinde nasıl bir potansiyele sahip olduğu değerlendirilmiştir. Özellikle vasküler greftler, biyoreaktör destekli doku büyütme teknikleri ve miyokardiyal yapıların geliştirilmesi, kalp-damar cerrahisinde devrim niteliğinde yenilikler sunmaktadır. Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde doku mühendisliği yaklaşımlarının uygulanabilirliği her geçen gün daha fazla kanıtlanmaktadır. Ancak bu teknolojilerin geniş çaplı klinik uygulamalara geçebilmesi için hücresel ve biyomalzeme temelli araştırmaların artırılması ve multidisipliner iş birliklerinin teşvik edilmesi gerekmektedir. Yapılacak ileri araştırmalar, gelecekte hastaların yaşam süresini uzatacak ve yaşam kalitesini artıracak devrim niteliğinde yenilikler sunma potansiyeline sahiptir.

Referanslar

- Barron, V., Lyons, E., Stenson-Cox, C., McHugh, P. E., & Pandit, A. (2003). Bioreactors for cardiovascular cell and tissue growth: a review. *Ann Biomed Eng*, 31(9), 1017-1030. doi:10.1114/1.1603260
- Bergsma, J. E., Rozema, F. R., Bos, R. R., Boering, G., de Bruijn, W. C., & Pennings, A. J. (1995). In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polylactide particles. *Biomaterials*, 16(4), 267-274. doi:10.1016/0142-9612(95)93253-a
- Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., & Peterson, L. (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*, 331(14), 889-895. doi:10.1056/nejm199410063311401
- Chaudhry, R., Miao, J. H., & Rehman, A. (2025). Physiology, Cardiovascular. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Julia Miao declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Afzal Rehman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Dahms, S. E., Piechota, H. J., Dahiya, R., Lue, T. F., & Tanagho, E. A. (1998). Composition and biomechanical properties of the bladder acellular matrix graft: comparative analysis in rat, pig and human. *Br J Urol*, 82(3), 411-419. doi:10.1046/j.1464-410x.1998.00748.x
- Gosev, I., & Leacche, M. (2014). Hybrid coronary revascularization: the future of coronary artery bypass surgery or an unfulfilled promise? *Circulation*, 130(11), 869-871. doi:10.1161/circulationaha.114.011857
- Hasetine, W. (1999). A brave new medicine. A conversation with William Haseltine.. Interview by Joe Flower. *Health Forum J*, 42(4), 28-30, 61-25.
- Howard, D., Buttery, L. D., Shakesheff, K. M., & Roberts, S. J. (2008). Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds. *J Anat*, 213(1), 66-72. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Zengin, Y., Allahverdiyev, M. A., & Abamor, E. (2024). Applications of Exosome Vesicles in Different Cancer Types as Biomarkers. *Curr Mol Med*, 24(3), 281-297. doi:10.2174/1566524023666230320120419
- Itskovitz-Eldor, J., Schuldiner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., . . . Benvenisty, N. (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. *Mol Med*, 6(2), 88-95.

- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Bağırova, M., İhlamur, M., & Abamor, E. Ş. (2024). Combining Killed Vaccine Candidate with Different Adjuvants to Determine Prophylactic Potential against Leishmaniasis. *Acta Parasitologica*, 69(3), 1613-1620. doi:10.1007/s11686-024-00903-1
- Kim, B. S., & Mooney, D. J. (1998). Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering. *Trends Biotechnol*, 16(5), 224-230. doi:10.1016/s0167-7799(98)01191-3
- Knight, R. L., Booth, C., Wilcox, H. E., Fisher, J., & Ingham, E. (2005). Tissue engineering of cardiac valves: re-seeding of acellular porcine aortic valve matrices with human mesenchymal progenitor cells. *J Heart Valve Dis*, 14(6), 806-813.
- Lee, S. J., Liu, J., Oh, S. H., Soker, S., Atala, A., & Yoo, J. J. (2008). Development of a composite vascular scaffolding system that withstands physiological vascular conditions. *Biomaterials*, 29(19), 2891-2898. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.03.032
- Meinhart, J., Halbmayer, W. M., Deutsch, M., & Zilla, P. (2002). Hyperlipidemia coincides with reversible growth impairment of cultured human autologous endothelial cells. *Endothelium*, 9(4), 239-246. doi:10.1080/10623320214740
- Olson, J. L., Atala, A., & Yoo, J. J. (2011). Tissue engineering: current strategies and future directions. *Chonnam Med J*, 47(1), 1-13. doi:10.4068/cmj.2011.47.1.1
- Perets, A., Baruch, Y., Weisbuch, F., Shoshany, G., Neufeld, G., & Cohen, S. (2003). Enhancing the vascularization of three-dimensional porous alginate scaffolds by incorporating controlled release basic fibroblast growth factor microspheres. *J Biomed Mater Res A*, 65(4), 489-497. doi:10.1002/jbm.a.10542
- Perić Kačarević, Ž., Rider, P., Alkildani, S., Retnasingh, S., Pejakić, M., Schnettler, R., . . . Barbeck, M. (2020). An introduction to bone tissue engineering. *Int J Artif Organs*, 43(2), 69-86. doi:10.1177/0391398819876286
- Reubinoff, B. E., Pera, M. F., Fong, C. Y., Trounson, A., & Bongso, A. (2000). Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol*, 18(4), 399-404. doi:10.1038/74447
- Richards, M., Fong, C.-Y., Chan, W.-K., Wong, P.-C., & Bongso, A. (2002). Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*, 20(9), 933-936. doi:10.1038/nbt726
- Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., . . . Mohr, F. W. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360(10), 961-972. doi:10.1056/NEJMoa0804626

- Shinoka, T., Breuer, C. K., Tanel, R. E., Zund, G., Miura, T., Ma, P. X., . . . Mayer, J. E., Jr. (1995). Tissue engineering heart valves: valve leaflet replacement study in a lamb model. *Ann Thorac Surg*, 60(6 Suppl), S513-516. doi:10.1016/0003-4975(95)00733-4
- Smit, F. E., & Dohmen, P. M. (2015). Cardiovascular tissue engineering: where we come from and where are we now? *Med Sci Monit Basic Res*, 21, 1-3. doi:10.12659/msmbr.893546
- Sutherland, F. W., Perry, T. E., Yu, Y., Sherwood, M. C., Rabkin, E., Masuda, Y., . . . Mayer, J. E., Jr. (2005). From stem cells to viable autologous semilunar heart valve. *Circulation*, 111(21), 2783-2791. doi:10.1161/circulationaha.104.498378
- Syed, F., Khan, S., & Toma, M. (2023). Modeling Dynamics of the Cardiovascular System Using Fluid-Structure Interaction Methods. *Biology*, 12(7), 1026. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2079-7737/12/7/1026>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663-676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024
- Weiner, L. P. (2008). Definitions and criteria for stem cells. *Methods Mol Biol*, 438, 3-8. doi:10.1007/978-1-59745-133-8_1
- Wu, K., Liu, Y. L., Cui, B., & Han, Z. (2006). Application of stem cells for cardiovascular grafts tissue engineering. *Transplant Immunology*, 16(1), 1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.03.004>
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 10(1), 68. doi:10.1186/s13287-019-1165-5
- Zheng, Y. F., Gu, X. N., & Witte, F. (2014). Biodegradable metals. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 77, 1-34. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.01.001>
- Zimmermann, W. H., Melnychenko, I., & Eschenhagen, T. (2004). Engineered heart tissue for regeneration of diseased hearts. *Biomaterials*, 25(9), 1639-1647. doi:10.1016/s0142-9612(03)00521-0

BÖLÜM 12

Güncel Hemşirelik Girişimlerinden Olan Akupresürün Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkileri

Ayşe Nur Serbest Baz¹ &
Gülay Altun Uğraş²

¹ Öğr. Gör. , Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü İlk ve Acil Yardım Programı, ORCID: 0000-0001-8465-077X

² Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-6804-5035

Giriş

İnsanlığın varoluşundan bu zamana kadar hastalıklar yaşamın bir parçası olmuştur. Hastalıklarla mücadele ederken eski zamanlardan itibaren doğadan ve edinilen tecrübelerden faydalanarak çözüm aranması geleneksel tedavi yöntemlerinin gelişmesine neden olmuştur. Son zamanlarda modern tıp ile entegre edilerek kullanılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri arasında akupresür uygulaması da sıkça kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen hastalıkların tedavisinde destekleyici tedavi olarak uygulandığı bilinen akupresür, ülkemizde 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yeniden düzenlenen Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde akupunktur tedavisinin içerisinde yer almakta olup, iğne yerine parmak basısı uygulanarak yapılan manüpletif bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır (Resmi Gazete, 2014). 19 Nisan 2011 yılında Hemşirelik Yönetmeliğinde yapılan değişiklik ile birlikte masaj ve kas gevşetici girişimlerin uygulanması hemşirenin bağımsız rollerinden biri olarak kabul edilmiştir (Resmi Gazete, 2011). Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasında yer alan akupresür uygulaması, semptomların yönetiminde, bireyin gevşeme ve rahatlamasının sağlanması amacıyla hemşirelik bakım sürecinde vücudun belirli noktalarına yapılan basınç uygulaması olarak tanımlanmaktadır (İster & Karaca, 2019). Semptom yönetimde bütüncül hemşirelik bakım uygulamaları kapsamında değerlendirilen akupresürün hemşirelerin bakım planlarında yer alması gerektiği belirtilmektedir (Kwon & Lee, 2018).

Akupresür

Japonca dilinde Shiatsu olarak bilinen akupresür, shi (parmak) ve atsu (basınç-pres) kelimelerinden oluşan ve “parmak presi” anlamına gelen, bedenin kendi kendini doğal yöntemlerle iyileştirmesini sağlayan, uygulanması kolay, maliyeti düşük ve farmakolojik olmayan bir yöntemdir. Temeli Çin tıbbına dayanan akupresür uygulaması iğnesiz akupunktur olarak da isimlendirilmektedir. Yaklaşık 5000 yıl önce Çinliler parmakları ve elleri aracılığıyla bedende belirli noktalar üzerine basınç uyguladıklarında ağrıların hafiflediğini keşfetmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak Çinliler metodolojik gözlemler, deneme yanılma yöntemiyle ve içgüdüsel olarak fiziksel semptomları azaltan, psikolojik dengeyi sağlayan ve organların fonksiyonlarını iyileştiren çok sayıda akupresür noktası belirlemişlerdir (Başer & Taşçı, 2015; Özdemir & Taşçı, 2017). Akupresür akupunkturla aynı meridyenler ve aynı noktalar üzerinde çalışmaktadır. Akupunkturdan en önemli farkı ise iğne kullanılmamasıdır (Mehta et al., 2017; Rahmavati et al., 2019).

Zihin beden temelli uyarım tekniklerinden biri olan akupresür, bedenimizde akupunktur meridyenleri üzerinde bulunan belirli noktalara iğne yerine eller, parmaklar, dirsek, tenis topu, kalem veya akupresür bandı gibi çeşitli araçlar aracılığıyla bası ve ovma benzeri manipülasyonlarla yapılmaktadır (Mehta et al., 2017; Noll et al., 2019).

Akupresür uygulamasında temel amaç, meridyenler arasındaki yaşam enerjisi olarak adlandırılan Qi akışını aktive etmektir. Meridyenler boyunca konumlanmış akupunktur noktalarına çeşitli araçlarla fiziksel basınç uygulanarak kas gerginliğini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir (Mehta et al., 2017; Noll et al., 2019).

Akupresür Felsefesinin Temel Kavramları

Geleneksel Çin felsefesi ve Çin tıbbına göre sağlığın korunması yin ve yangın dengesine bağlıdır. Yin-yang dengesinde bozulma meydana geldiği zaman yaşam enerjisi olarak adlandırılan Qi'nin aktığı kabul edilen meridyenlerde tıkanmalar meydana gelmekte ve bu tıkanmalar bedende çeşitli hastalıklar oluşturmaktadır. Çin felsefesine göre dengenin bozulması sadece hastalıklar oluşturmakla kalmaz bireyin çevresi ile uyumunun da bozulmasına neden olur. Çevresi ile uyumu bozulan bireyde ruhsal çöküntüler oluşabilmektedir. Bu nedenle akupresürde amaç bedende enerji akışındaki dengeyi sağlamak ve hastalıkları ortadan kaldırmak aynı zamanda tüm sistem, organ ve dokularımızın uyumlu bir şekilde çalışmasını sağlamaktır (Ayçeman, 2016; Aksoy Can, 2022).

Yin-Yang

Eski zamanlarda filozoflar ve bilim insanları doğayı gözlemleyerek olaylara yön veren bir zıtlık olduğunu fark etmişler ve buna yin-yang ismini vermişlerdir. Bu zıtlık kavramı evrendeki her varlığın kaynağını ve temel değişim şeklini tanımlayıp anlatmak için kullanılmıştır (Ifrim Chen et al., 2019). Yin-yang denilen bu zıtlık kavramının doğada birbirleri ile ilişkili olduğu ve denge içinde bulundukları varsayılmaktadır. Geleneksel Çin tıbbı Yin-yang'ın doğada olduğu gibi beden içinde de denge hainde olduğunu düşünür. Vücudun sert dış yüzeyi yang, zayıf iç yüzeyi ise yin'i temsil eder. Bu nedenle hiçbir şey tam olarak ne yin'dir ne de yang'dır. Bu iki zıtlık arasında daima bir çekim ve gerilim sirkülasyonu vardır ve sağlıklı olan tüm organizmalarda bu sirkülasyon düzenli ve dengeli bir şekilde devam eder. Yin ve yang arasındaki gerilim eşitliği bozulur ve birininki diğerini geçerse bedenin dengesi bozulur ve hastalıklar ortaya çıkar. Geleneksel Çin tıbbında ve Doğu tıbbında bu denge bozukluğu akupunktur ve

akupresür gibi enerji dengeleme metodları kullanılarak hastalıklar ortadan kaldırılmaya çalışılır (Ünal & Dağdeviren, 2019; Aksoy Can, 2022).

Qi

Qi, geleneksel Çin kültüründe insanlarda var olduğuna inanılan yaşam enerjisini ifade eder. Qi bedenimizi aktif tutan bir enerjidir. Qi'nin kalitesi mental, fiziksel, duyuşsal ve ruhsal olarak iyi olmamıza bağlıdır (Chikly et al., 2016; Ifrim Chen et al., 2019).

Qi bedenimizde meridyenler boyunca sürekli olarak aşağı ve yukarı akmaktadır. Eğer Qi'nin akışı herhangi bir sebepten engellenirse ya da düzeni bozulursa yin-yang dengesi bozulur ve hastalıklar ortaya çıkar. Bu yaşam enerjisi beden yaşadığı müddetçe varlığını sürdürmekte olup ölümle birlikte sona ermektedir (Chikly et al., 2016; Ifrim Chen et al., 2019).

Akupresür noktaları ve meridyenleri

İnsan bedeninin kendi kendini iyileştirme yeteneği vardır. Bu yeteneği harekete geçiren ve bedenin her iki yarısında bulunan noktalar olduğuna inanılır ve bu noktalara “aku (xiu) noktası” denir. Bu noktalar yaşam enerjisi Qi'yi bir sonraki noktaya iletilmesi için gereken pompalamayı yapan ya da bedenimizin enerji dolaşımını normale döndüren düzenleyici sistemine girişi sağlayan kapılar olarak tanımlanabilmektedir (Acar, 2015; Kovich, 2018).

Meridyen kavramı bedendeki aku noktalarını birbirine bağlayan ve Qi akışını sağlayan kanallar olarak tanımlanır. Aku noktalarının, bedende belirlenen meridyenler üzerinde dizildiği, uyarıldığında sinir hücrelerine kolayca ulaşıldığı özel bölgelerde bulunduğu kabul edilir (Lozano, 2014; Ifrim Chen et al., 2019). Meridyenler ve kanallar bu tedavinin tamamlayıcı teorisini oluşturur. Meridyenler, beden boyunca uzanan, baştan ayağa ve soldan sağa her bir parçayı birbirine bağlayan yollar olarak kabul edilir. Gövdeyi içten dışa doğru takip eden ana çizgiler olarak görülür. Kanallar ise meridyenlerin aksine, daha ince ve daha küçük çizgiler olan bedenin her yerinde çapraz çalışan ağları temsil eder. Meridyenler ve kanallar iç organlara aittir ve dıştan ekstremitelere ve eklemlere uzanır, iç organları, dokuları ve diğer organları organik bir bütün halinde bütünleştirirler. Meridyenler ve kanallar Qi ve kan akışını taşırlar, yin-yang dengesini düzenlerler, tüm beden parçalarının uyum içinde faaliyet göstermesini sağlarlar. Çin felsefesine göre Qi, bu meridyenler boyunca akar ve bedenin çeşitli işlevlerinin homeostatik düzenlenmesine katılarak yaşamsal bir enerji sağlar (Ifrim Chen et al., 2019).

Bedende yaşam enerjisi Qi'nin 12 ana meridyen boyunca dolaştığına inanılmaktadır. Meridyenler üzerinde 365'i önemli olmak üzere belirlenmiş olan 2000 nokta vardır ve bu noktaların yeri sabittir. Bu noktalar uyarıldığında hastalıkları tedavi edebilecek fonksiyonel tepkiler ortaya çıkarılırlar. Yaşam enerjisi 24 saat boyunca 12 ana meridyen üzerinden akmaktadır. Meridyenlerde ortaya çıkan herhangi bir bozukluk veya tıkanıklık sonucunda hastalığın oluştuğu varsayılmaktadır. Akupresür, Tablo 1'de bulundukları yerler ve kısa isimleri gösterilen meridyen noktalarına uygulanan basınç ile kanallardaki enerji akışının düzeltilmesine ve bireyin yaşam enerjisinin yükseltilmesine yardımcı olmaktadır (Song et al., 2015; Doto, 2019).

Tablo 1. Meridyenlerde Yer Alan Akupunktur Noktaları (Ayçeman, 2016; Karaman, 2019; Çam Yanık, 2022; Aksoy Can, 2022)

Meridyen İsmi	Meridyen Kısaltması	Nokta Sayısı
Akciğer Meridyeni (Lung Meridian)	LU	11
Perikard Meridyeni (Pericardium, Heart Constrictor Meridian)	P, PC, HC	9
Kalp Meridyeni (Heart Meridian)	HT, HE	9
Kalın Bağırsak Meridyeni (Large Intestine Meridian)	LI, CO	20
Üçlü Isıtıcı Meridyeni (Triple Warmer, Tri-Heater, Triple Energizer, San Jiao meridian)	TW, TH, TE, SJ	23
İnce Bağırsak Meridyeni (Small Intestine Meridian)	SI	19
Mesane Meridyeni (Bladder Meridian)	BL, UB	67
Mide Meridyeni (Stomach Meridian)	ST	45
Karaciğer Meridyeni (Liver Meridian)	LV, LI, LIV	14
Dalak Meridyeni (Spleen Meridian) Yöneten	SP	21
Böbrek Meridyeni (Kidney Meridian)	KI	27
Safra Kesesi Meridyeni (Gallbladder Meridian)	GB	44
Alıcı Damar Meridyeni (Conception Vessel Meridian)	CV, VC, Ren	24
Damar Meridyeni (Governing Vessel Meridian)	GV, VG, Du	27

Akupresür uygulamasının etkili olabilmesi için noktanın yerinin doğru belirlenmesi önemlidir. Uygulama noktası belirlenirken yapılan hatalar akupresürden istenen etkinin alınamamasına ya da istenmeyen farklı etki göstermesine neden olabilir. Akupresür noktalarının bulunduğu yerin belirlenmesinde, parmak ve kemik oranı ölçümlerinden, yüzeysel olan anatomik referans noktalarından yararlanılmaktadır. Uygulama yapılacak noktaların belirlenmesinde sıklıkla cun birimi kullanılmaktadır. Cun biriminin genişliği belirlenirken her bireyin kendi eli referans alınmaktadır. 1 cun, başparmak genişliğini ifade etmektedir. İşaret, orta, yüzük ve serçe parmağı yan yana

getirildiğinde, orta parmağın proksimal interfalangeal kıvrım hizası 3 cun olarak kabul edilmektedir (Gündüz Oruç, 2020; Aksoy Can, 2022; Çam Yanık, 2022).

Akupresür uygulamasının etkinliği için doğru noktaya doğru oranda basınç uygulanması gerekir. Etkili bir akupresür basısı için basınç derinliğinin 3 mm olması ve parmakla yapılan akupresür uygulaması sırasında başparmak, orta parmak ya da işaret parmağının tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Ayçeman, 2016).

Akupresür Çeşitleri

Shiatsu (Japon Akupresürü): Bu akupresür çeşidinde pasif germe ve eklem rotasyonu ile beraber akupunktur noktalarına cilde dik olarak başparmak, dirsek veya diz kullanılarak basınç uygulanmaktadır. Bedenin meridyenleri boyunca parmak ile yapılan basınçla belirli noktalar uyarılmaktadır (Mehta et al., 2017).

Jin Shin Do (Beden-Zihin Akupresürü): Beden-zihin temelli bu akupresür, zihin sağlığına yardımcı olarak ağrı yönetimini sağlamaktadır (Mehta et al., 2017).

Kulak/Oriküler Akupresürü: Fransız beyin cerrahı olan Dr. Paul Nogier tarafından öne sürülen bedenin belli bölümlerinin somatotopik olarak kulakta karşılığının bulunması görüşü ile bu akupresür çeşidi ortaya çıkmıştır. Kulak akupresürü, birçok rahatsızlığın giderilmesi için uygulanan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul görmüş bir tekniktir. DSÖ, kulak akupresürünü tüm bedeni etkileyebilen bir mikro akupunktur uygulaması olarak kabul etmektedir. Kulak kepçeleri üzerindeki belirli noktaların bedenin ana organlarına karşılık geldiğinin kabul edildiği bu uygulamada, kulak akupunktur noktalarının uyarılmasıyla, ilgili hedef organ üzerinde terapötik etki oluşmaktadır (Mehta et al., 2017).

Tapas Akupresür Tekniği: “Güç terapisi” olarak da bilinen tapas tekniği Tapas Fleming tarafından bulunmuştur. Belli zihinsel görüntülerin düşünmesi temeline dayanan tapas tekniğinde düşünme ile eş zamanlı olarak aku noktalarına bası uygulaması yapılmasıyla bireyde fizyolojik ve psikolojik rahatsızlıkların giderilmesi hedeflenir. Bireyleri olumsuz duygularından arındırmada oldukça etkili bir yöntem olarak görülmektedir (Mehta et al., 2017).

Akupresürün Biyokimyasal Mekanizması

Akupresür uygulamasında, akupunktur noktalarına yapılan basınç sonucu, uygulama yapılan noktada yer alan sinirler uyarılmakta ve bu uyarılar merkezi

sinir sistemine taşınarak nörotransmitter düzeylerini değiştirmektedir. Bu uyarılar aynı zamanda hipofiz, omurilik, orta beyin, böbrek üstü bezleri ve pankreasa da ulaşarak endorfin, kortizol ve monoaminler gibi nörokimyasalların salgılanmasını sağlamaktadır (Ifrim Chen et al., 2019; Gündüz Oruç, 2020; Aksoy Can, 2022; Çam Yanık, 2022).

Akupresür ve ağrı

Her insan yaşamı boyunca belirli dönemlerde ağrıyı deneyimlemektedir. Ağrı varlığında bireylerin uyku düzeni, aile yaşantısı, sosyal yaşantısı, iş verimi ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürmesi olumsuz olarak etkilenmektedir ve dolayısıyla yaşam kalitesi düşmektedir. Bireylerin günlük yaşantısını etkileyen ağrıyı kontrol altına almak için ağrının yönetilmesi gerekir ve bu yönetim sayesinde bireylerde rahatlatma, ağrıya yönelik semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artma sağlanır (Ünal ve ark., 2019). Akupresür ağrının azaltılmasında da sıklıkla kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerden biridir.

Ağrı yönetiminde, semptoma yönelik meridyenler üzerinde noktalar belirlenmektedir. Belirlenen nokta, semptomu blokajı etmek için, beyinde ilgili korteksleri uyatarak etki göstermektedir. Akupresür uygulamasının rahatlatıcı etkisi, kapı kontrol mekanizması ve endorfin teorisine göre açıklanabilmektedir (Mehta et al., 2017).

Akupresür noktalarına uygulanan basınç ile endorfin, norepinefrin, enkefalin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler uyarılarak kan dolaşımının regülasyonu ve kasların gevşemesi sağlanmaktadır. Böylelikle kan akımının ve oksijenlenmenin kısıtlı olduğu bölgede, oksijenlenme ve kan akımı rahatlatılarak bedendeki denge sürdürülmektedir ve ağrı yönetimi için kullanılan analjezik gereksinimi azalmaktadır (İskender & Eren, 2020; Sarıtaş & Kapıkıran, 2022). Akupresür noktalarına uygulanan basınç sonucunda oluşan uyarılar, beyine ağrılı uyaranlardan dört kat daha hızlı iletilmektedir (Mehta et al., 2017; Gönenç & Terzioğlu, 2020).

Kapı kontrol teorisine göre, basınç noktalarına yapılan bası ile sinir kapıları kapanmakta beden ve ağrı uyarılarının beyine ulaşması engellenmektedir. Uygulanan basınç, kaslardaki küçük miyelin sinirlerini aktive etmekte ve uyarılar omurilik, orta beyin (mezensefalon), hipotalamus ve hipofiz yolu ile sinir merkezlerine iletilmektedir. Böylece ağrıyı algılama eşiği arttırılmakta ve ağrılı uyaranların kortekse ulaşması azaltılmaktadır (Mehta et al., 2017; Gönenç & Terzioğlu, 2020).

Endorfin teorisine göre ise, basınç uygulaması sonucunda, sinirler ve meridyenler yolu ile beyine ve organlara endorfin ve serotonin iletimi artarak fizyolojik yanıt oluşmaktadır. Meridyen noktalarına uygulanan akupresür, stres hormonlarının ve laktik asit konsantrasyonunun azalmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca akupresür, hipotalamus ve hipofiz bezini uyaran miyelinli nöral lifleri aktive ederek sırasıyla hipotalamustan beyin omurilik sıvısına ve hipofizden de kan dolaşımına β -endorfin salınımını sağlamaktadır. β -endorfin, bireyde analjezik ve yatıştırıcı etki göstermektedir (Mehta et al., 2017; Çam Yanık, 2022). Ayrıca, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal aksis aktivasyonu ile stres yanıtı olan kortizol üretimi gerçekleşmektedir. Akupresür uygulaması, bedendeki kortizol düzeyinin düşürülmesinde de yardımcı bir uygulamadır (Mehta et al., 2017).

Kanser ağrısının yönetiminde akupresür ve akupunktur uygulamasının etkinliğini inceleyen bir meta-analiz çalışmasında akupresür ve akupunkturun kombine şekilde uygulanmasının kanser hastalarında opioid kullanımını ve ağrı yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (He et al., 2020). Primer dismenore için akupresürün etkinliğinin incelendiği bir çalışmada ise akupresin adet semptomlarını, adet ağrısının şiddetini ve süresini, sıkıntıyı ve kaygıyı azaltabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, akupresürün hastaların yaşam kalitesini ve iyilik halini iyileştirmeye yardımcı olduğu ve psikolojik destek ve öz bakım sağladığı belirtilmiştir (Selçuk & Yanikkerem, 2021).

Hsiung ve ark'nın (2015) akupresürün etkisini inceledikleri randomize kontrollü çalışmada hastalarda akupresür uygulamasının ağrıyı hafifleterek postoperatif konforu arttırdığı belirlenmiştir (Hsiung et al., 2015). Li ve ark.'nın (2021) akupresürün bel ağrısında klinik etkinliği ve güvenliğini inceledikleri sistematik derlemede ağrı skorunun akupresür uygulanan grupta diğer gruplara (manuel-elektro akupunktur, tuina masajı, rutin bakım) oranla anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Li et al., 2021). İnangil ve İnangil'in (2020) kas içi enjeksiyon uygulaması sırasında GB 30 noktasına uygulanan basının ağrıyı azaltmadaki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada akupresür uygulamasının enjeksiyon sonrası ağrıyı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (İnangil & İnangil, 2020). Kim ve Kim'in (2021) kronik boyun ağrısı olan kadınlarda 4 haftalık akupresür tedavisinin yapıldığı randomize kontrollü bir çalışmada girişim grubunda boyun ağrısının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (Kim & Kim, 2021).

Literatür çalışmalarının sonucundan yola çıkarak, akupresür uygulamasının ağrı yönetimi için güvenli, uygulaması kolay, maliyeti düşük ve oldukça etkili farmakolojik olmayan bir yöntem olduğunu söylemek mümkündür.

Akupresür ve yorgunluk

Yorgunluk, dinlenmekle geçmeyen, fiziksel ve mental iş kapasitesini azaltan, sürekli bitkinlik duygusu yaşama şeklinde tanımlanmakta olup, Kuzey Amerika Hemşirelik Tanıları Birliği (North American Nursing Diagnosis Association-NANDA) tarafından bir hemşirelik tanısı olarak kabul edilmektedir (Karadağ, 2018).

Yorgunluk bireylerin yaşam kalitelerini ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur ancak yorgunluk durumunun ortadan kaldırılması için mevcut spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu amaçla farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılabilmektedir. Son zamanlarda farmakolojik olmayan yöntemler arasında Tamamlayıcı Alternatif Tedavi (TAT) yöntemleri olan masaj, yoga, aromaterapi, refleksoloji ve akupresür kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (Özdemir & Taşçı, 2017; Toby et al., 2018; Lin et al., 2021).

Akupresür uygulaması endorfin, dopamin ve serotonin salgılamasını sağlayarak bireylerde sakinleştirici, yatıştırıcı ve gevşetici etki oluşturmaktadır. Akupresür uygulaması beyin dopamin ve serotonin düzeyini arttırmakta ve artan serotonin bireylerde yorgunluk hissinin azalmasını sağlamaktadır (Özdağ vd., 2015). Özellikle kronik yorgunluk yaşayan kanser hastalarında yapılan çalışmalarda akupresür uygulamasının yorgunluğu gidermede etkili olduğu bildirilmektedir (Lan-Su Chen et al., 2015; Yeni, 2020).

Song ve ark.'nın (2015) semptom yönetimi için akupresür kullanımını inceledikleri sistematik derlemede, akupresürün farklı hasta gruplarında yorgunluğu azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Song et al., 2015). Özdemir ve Taşçı'nın (2017) kanser hastalarında yaptıkları çalışmada, yorgunluk yaşayan hastalara uygulanan akupresürün yorgunluğu azaltmada etkili olduğu sonucu elde edilmiştir (Özdemir & Taşçı, 2017). Benzer şekilde Lin ve ark.'larının (2021) kemoterapi gören akciğer kanserli hastalarda kulak akupresürünün kansere bağlı fiziksel ve duygusal yorgunluklarını hafifletmede etkili olduğu bildirilmiştir (Lin et al., 2021). Ovayolu ve Ovayolu'nun da kanserli hastalarla yaptıkları çalışma bu sonucu desteklemektedir (Ovayolu & Ovayolu, 2017). Movahedi ve ark.'nın (2017) yaptıkları bir randomize kontrollü çalışmada; ayak ve sırt bölgesine uygulanan akupresürün sırt ağrısını iyileştirerek yorgunluğu gidermede olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Movahedi et al., 2017).

Araştırma sonuçları; akupresür uygulamasının yorgunluğu gidermede kullanılabilecek etkili bir farmakolojik olmayan yöntem olduğunu göstermektedir.

Hemşirelik Bakımında Akupresür Uygulaması

Hemşireler tarafından uygulanabilen TAT yöntemleri arasında yer alan akupresür, birçok semptomu ortadan kaldırması ve hafifletmesi nedeniyle bir hemşirelik girişimi olarak kullanılmaktadır.⁴¹ Bireye bütüncül olarak yaklaşım felsefesini benimsemiş olan akupresür felsefesi, bu yönüyle hemşirelik mesleğinin görevi ile bağdaşmakta ve hasta-hemşire ilişkisinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda akupresür uygulaması, Hemşirelik Girişimleri Sınıflamasında (Nursing Interventions Classification-NIC) da belirtildiği gibi hemşirenin bağımsız rollerinden biri olup bakım girişimleri içerisinde yer almaktadır (Wagner, 2015; İster & Karaca,2019; Abbasi et al., 2019).

Uluslararası literatür incelendiğinde akupresürün birçok farklı semptom üzerinde etkinliğini inceleyen hemşirelik çalışmalarına rastlanmaktadır (Liang et al., 2017; Armour et al., 2018; Wu et al., 2018; Zhang et al., 2020; Morehead et al., 2020; Lin et al., 2021).

Türkiye’de de de ağrı (Yıldırım, 2020;Bal, 2022; Karakuş vd., 2022), anksiyete (Üstün Tokay, 2021; Karakuş vd., 2022), bulantı ve kusma (Yıldırım, 2020), uyku (Yıldırım, 2020; Gündüz Oruç, 2020; Üstün Tokay, 2021; Çam Yanık, 2022), yorgunluk (Yeni, 2020), konstipasyon yönetimi (Bıçak Ayık, 2020; Üstün Tokay, 2021), yaşam kalitesi (Aksoy Can, 2022) ve dispne (Yaman, 2018) gibi çok sayıda semptom/durumlar üzerinde akupresürün etkisini inceleyen, çoğunluğunu doktora ve yüksek lisans tezlerinin oluşturduğu hemşirelik çalışmalarına rastlanmaktadır.

İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilen, ağrısız, basit, etkili ve güvenilir bir alternatif tedavi yöntemi olan akupresürün hemşireler tarafından kullanımı, hemşirelik bakımını geliştirmeye ve bakımın niteliğini arttırmaya katkı sağlamaktadır (Song et al., 2015; Özdemir & Taşçı, 2017; Abbasi et al., 2019).

Hemşireler akupresür uygulamasına yönelik yeterli bilgiye sahip olmalı ve olası yan etkileri bilmelidir. Uygulama konusunda hastayı ve ailesini bilgilendirmelidir. Uygulamayı kendi kendine yapabilmesi için hastaya ve ailesine eğitimle doğru akupresür uygulama teknikleri öğretmelidir. Akupresür uygulama sırasında aile ve hastayla etkili iletişim kurabilmeli ve bireylerin düşüncelerini açıklamasına olanak sağlanmalıdır. Akupresürü hemşirelik planına

dahil etmeli ve hemşirelik sürecinde kullanmalıdır. Akupresür uygulamasının hastanın sağlığı üzerindeki etkilerini doğru şekilde değerlendirebilmelidir (Çakmak & Nural, 2017; Arnon et al., 2018).

Hemşirelerin akupresür uygulaması sırasında dikkat etmesi gerekenler;

Akupresür noktaları, uygulama sırasında beklenmeyen etkilerin ortaya çıkışını engellemek için hemşire tarafından iyi tespit edilmelidir. Akupresür noktası belirlenirken bireyin kendi parmak ölçüleri kullanılmalıdır. Uygulama yaparken hastaya rahat edebileceği uygun bir pozisyon verilmelidir. Uygulama sırasında mahremiyete özen gösterilmelidir. Uygulama yapılan ortam sessiz, temiz, ılık sıcaklıkta ve rahatlatıcı bir ışık düzeyine sahip olmalıdır. Ayrıca aynı bireye mümkünse her seans aynı şartlar altında gerçekleştirilmelidir. Hemşire uygulama öncesinde el hijyenini sağlamalı ve ellerini ısıtmalıdır. Ayrıca uygulayıcı hemşirenin tırnakları bireye acı ve zarar vermemesi için düz şekilde kısaltılmış olmalıdır (Özkan & Balci, 2018).

Uygulama alanı ve hasta hazırlandıktan sonra ilk olarak uygulama bölgesinin rahatlaması sağlanmalıdır. Bunun için bölgeye 10 saniye hazırlayıcı sıvazlama ve gevşetme masajı uygulanmalıdır. Hazırlık tamamlandıktan sonra uygulama noktalarına 2 dakika süre ile tekrarlı basılar uygulanmalıdır. Uygulama bedenin her iki yarısını kapsamalıdır. Bası uygulamaları sırasında hemşireler bireylerin tepkilerini izleyerek bası derinliğini değerlendirmelidir ve bireyin tepkilerinden anladığı ağrı eşiğine göre basınç uygulamalıdır. Basılar sırasında parmak kullanılacaksa başparmak, işaret ve/veya orta parmak ile uygulama yapılmalıdır. Araçla bası uygulaması yapılacaksa basınç süresi ve basınç noktası iyi saptanmalıdır, aksi halde sinirsel hasarlara neden olunabilmektedir. Akupresür uygulanacak kişi gebe bir kadınsa, uygulama yapılmaması gereken noktalar iyi belirlenmeli ve SP6 (dalak), LI4 (karaciğer) ve GB21 (safra kesesi) noktalarına yapılan basılar düşük oluşumuna neden olabileceği için asla bu noktalara basınç uygulanmamalıdır. Basınç uygulamasının zarar verebileceği hasta gruplarına (açık yara, ödem, enfeksiyon, boyun travması, kırık gibi) akupresür uygulaması yapılmamalıdır. Uygulama yapılan hastanın aldığı ilaçlar değerlendirilmelidir ve özellikle antikoagülan ilaç kullanan hastalarda cilt altı kanamalara dikkat edilmelidir. Her uygulama öncesi ve sonrası yaşamsal bulgular takip edilmeli ve hastada oluşan etki ve yan etkiler kayıt altına alınmalıdır (McFadden & Hernandez, 2010; Özkan & Balci, 2018; Atan, 2019).

Sonuç

Hemşirenin bağımsız rolleri arasında yer alan akupresür uygulaması ağrı ve yorgunluk yönetiminde kullanılabilecek güvenilir, maliyeti düşük, kolayca uygulanabilen, ağrısız, noninvaziv, nonfarmakolojik ve etkili bir yöntemdir.

KAYNAKÇA

- Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği (2014) T. C. Resmi Gazete (29158, 27 Ekim 2014)
- Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (2011) T. C. Resmi Gazete (25515, 19 Nisan 2011)
- İster, E. D., & Karaca, T. (2019). Türkiye’de akupresur uygulanarak yapılan hemşirelik tezlerinin incelenmesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 2(1), 22-31.
- Kwon CY, Lee B. (2018). Clinical effects of acupressure on neck pain syndrome (nakchim): a systematic review. *Integrative Medicine Research*, 7(3),219-230.
- Özdemir Ü, Taşçı S. (2017). Integrated health implementation in cancer individuals suffering from fatigue: Acupressure. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26, 253-256.
- Başer, M., Taşçı, S. (Ed.). (2015). Kanıta Dayalı Rehberleri İle Tamamlayıcı ve Destekleyici Uygulamalar. Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara.
- Rahmawati, D. T., Situmorang, R. B., & Yulianti, S. (2019). Pengaruh Akupresur terhadap Penurunan Nyeri Dysmenorhea. *Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional*, 4(2),115-119.
- Ovayolu Ö, Ovayolu N. (2017). Geriatrik Hematolojik Malignansilerde Akupresör ve Yorgunluk. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(1), 69-78.
- Mehta P, Dhapte V, Kadam S, Dhapte V. (2017). Contemporary acupressure therapy: Adroit cure for painless recovery of therapeutic ailments. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, 251-263.
- Noll E, Shodhan S, Romeiser JL, Madariaga MC, Page C, Santangelo D, Guo X, Pryor AD, Gan TJ, Bennett-Guerrero E. (2019). Efficacy of acupressure on quality of recovery after surgery: Randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 36, 557-565.
- Aksoy Can A. (2022). Menopoz dönemindeki kadınlara uygulanan akupresürün menopoz semptomlarına ve yaşam kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.
- Ayçeman, N. (2016). Akupresur Kursu Temel Bilgi Notları. 1. Uluslararası ve 3. Ulusal Tamamlayıcı Terapiler ve Destekleyici Bakım Uygulamaları Kongresi “Tüm Boyutları ile Tamamlayıcı Terapiler” Bildiri Kitabı, p. 9- 15, Ankara.
- Ifrim Chen, F., Antochi, A. D., & Barbilian, A. G. (2019). Acupuncture and the retrospect of its modern research. *Romanian journal of morphology and*

- embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 60(2), 411–418.
- Ünal, M., & Dağdeviren, H. N. (2019). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Euras J Fam Med*, 8(1), 1-9.
- Chikly B., Roberts P., Quaghebeur J. (2016). Primo Vascular System: A Unique Biological System Shifting a Medical Para-digm. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 116(1),12–21.
- Kovich F. (2018). A new definition of an acupuncture meridian. *J Acupunct Meridian Stud*, 1-5.
- Acar HV. (2015). Türk halk hekimliğinde akupunktur ve bağlantılı teknikler-acupuncture and related techniques in turkish folk medicine. *Lokman Hekim Dergisi*, 6, 10-18.
- Lozano F. (2014). Basic theories of traditional Chinese medicine. *Acupuncture For Pain Management*, Springer, 13-43.
- Song HJ, Seo H-J, Lee H, Son H, Choi SM, Lee S. (2015). Effect of self-acupressure for symptom management: a systematic re-view. *Complement Therap In Med*, 23, 68-78.
- Doto, B. (2019). Preliminary Concepts. In: Acupressure For Beginners. Quarto Publishing Group, Press:1, ss. 10-21, China.
- Karaman, A. (2019). Akupresürün laparoskopik kolesistektomi sonrası gastrointestinal fonksiyonlara etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Çam Yanık T. (2022). Covid-19 pandemi sürecinde akupresürün cerrahi hemşirelerinin uyku kalitesine ve gündüz uykululuğuna etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.
- Gündüz Oruç F. (2020). Akupresur uygulamasının tip 2 diyabet hastalarında polinöropati ile ilişkili ağrı ve uyku kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.
- Ünal, K. S. , Gözüyeşil, E. , Tar, E. (2019). Üniversite öğrencilerinde uykusuzluk, yorgunluk ve ağrıda kullanılan tamamlayıcı ve alternatif yöntemler. *Cukurova Medical Journal* 44, 602-611.
- İskender DM, Eren H. (2020). Türkiye’de ağrıya yönelik akupresur uygulaması ile ilgili yapılmış hemşirelik tezlerinin incelenmesi. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, 3(1),40-46.

- Sarıtaş S, Kapıkıran G. (2022). Zihin ve Beden Müdahaleleri: Akupunktur/Akupresür Uygulamaları. 1. Baskı, p.80-4, Ankara.
- Gönenç, I. M., & Terzioğlu, F. (2020). Effects of massage and acupressure on relieving labor pain, reducing labor time, and increasing delivery satisfaction. *Journal of Nursing Research*, 28 (1), e68.
- He, Y., Guo, X., May, B. H., Zhang, A. L., Liu, Y., Lu, C., Mao, J. J., Xue, C. C., & Zhang, H. (2020). Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA oncology*, 6(2), 271–278.
- Selçuk, A. K., & Yanikkerem, E. (2021). Effect of Acupressure on Primary Dysmenorrhea: Review of Experimental Studies. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 14(2), 33–49.
- Hsiung, W.T., Chang, Y.C., Yeh, M.L., Chang, Y.H. (2015). Acupressure improves the postoperative comfort of gastric cancer patients: a randomised controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(3), 339-346.
- Li, T., Li, X., Huang, F., Tian, Q., Fan, Z. Y., Wu, S. (2021). Clinical efficacy and safety of acupressure on low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, p.15.
- Inangil, D., & Inangil, G. (2020). The effect of acupressure (GB30) on intramuscular injection pain and satisfaction: Single-blind, randomised controlled study. *Journal of clinical nursing*, 29(7-8), 1094–1101.
- Kim, M., & Kim, J. (2021). Effects of Acupressure on Pain, Flexibility, and Substance P in Middle-Age Women with Chronic Neck Pain. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 27(2), 160–167.
- Karadağ, E. (2018). Yaşlı Kanser Hastalarında Yorgunluk . *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* , 11 (4) , 328-333 .
- Lin, L., Zhang, Y., Qian, H. Y., Xu, J. L., Xie, C. Y., Dong, B., & Tian, L. (2021). Auricular acupressure for cancer-related fatigue during lung cancer chemotherapy: a randomised trial. *BMJ supportive & palliative care*, 11(1), 32–39.
- Toby B, Cumming ABY, Jodie M, Leonid C, Jean-Marie A, Umaru Badaru, Nastaran G, Joe H, Gert K, Annars L, Roger M, Halvor N, Harald N, Arlene S, Wai Kwong T, Benjamin T. English C. (2018). Investigating post-stroke fatigue: An individual participant data meta-analysis. *J Psychosomatic Res*, 113, 107-112.
- Özdağ N, Mollahaliloğlu S, Öztaş D, Güzeldemirci GB. (2015). Ağrı tedavisinde akupunkturun yeri. *Ankara Med J*, 15, 249-253.

- Yeni K. (2020). Multipl sklerozlu hastalarda akupresürün yorgunluğa etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Lan Su-Chen, Lin Yueh-E, Chen S-Ching, et al. (2015). Effects of Acupressure on Fatigue and Depression in Hepatocellular Car-cinoma Patients Treated with Transcatheter Arterial Chemo-embolization: A Quasi-Experimental Study. *Evidence-Based Complement Altern Med*, 1(15), 1e10. ID 496485.
- Movahedi M, Ghafari S, Nazari F, Valiani M. (2017). The effect of acupressure on fatigue among female nurses with chronic back pain. *Appl Nurs Res*, 36, 111-114.
- Abbasi, P., Mojalli, M., Kianmehr, M., & Zamani, S. (2019). Effect of acupressure on constipation in patients undergoing hemodialysis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 9(1), 84.
- Wagner, J. (2015). CE: Incorporating Acupressure Ğnto Nursing Practice. *AJN The American Journal of Nursing*, 115(12), 40-45.
- Liang, Y., Lenon, G. B., & Yang, A. W. H. (2017). Acupressure for respiratory allergic diseases: a systematic review of rando-mised controlled trials. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*, 35(6), 413–420.
- Armour, M., Ee, C. C., Hao, J., Wilson, T. M., Yao, S. S., & Smith, C. A. (2018). Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD005290.
- Wu, D. J., Dong, H. C., Tang, T. N., & Zhu, S. F. (2018). Acupressure for insomnia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(45), e13180.
- Zhang, S., Zhu, Q., Zhan, C., Cheng, W., Mingfang, X., Fang, M., & Fang, L. (2020). Acupressure therapy and Liu Zi Jue Qi-gong for pulmonary function and quality of life in patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a study pro-tocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 751.
- Morehead, A., & Salmon, G. (2020). Efficacy of Acupunctu-re/Acupressure in the Prevention and Treatment of Nausea and Vomiting Across Multiple Patient Populations: Implications for Practice. *The Nursing clinics of North America*, 55(4), 571–580.
- Bal S. (2022). Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda akupresürün ağrı, anksiyete ve yaşam bulguları üzerine etkisi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Mersin.

- Karakuş, Z., Yangöz, Ş. T., & Zeynep, Ö. Z. E. R. (2022). Kanser İle İlişkili Ağrı ve Anksiyetenin Yönetiminde Akupresürün Etkisi: Sistemik Derleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 9(1), 64-73.
- Yıldırım T. (2020). Laparoskopik kolesistektomi sonrası hastalara akupresür uygulamanın bulantı kusma, ağrı ve uyku kalitesine etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Erzurum.
- Üstün Tokay A. (2021). Sezaryen sonrası uygulanan akupresür-gastrointestinal motiliteye etkisinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Düzce.
- Bıçak Ayık D. (2020). Palyatif bakım hastalarında konstipasyonun yönetiminde auriküler akupresür uygulamasının etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- Yaman Ö. (2018). Açık Kalp Ameliyatı Öncesi Hastaların Kaygı Düzeylerinin Ameliyat Sonrası Ağrı, Dispne, Bulantı-Kusma ve Tedaviye Uyuma Etkisinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Sakarya.
- Arnon Z, Steinberger D, Attias S, Grimberg O, Peterfreund I, Schiff E, Keshet Y. (2018). Nurses as boundary actors: Promoting integrative medicine in hospital wards. *Complement Ther Clin Pract*, 31, 96-103.
- Çakmak S, Nural N. (2017). Complementary and alternative medicine applications in chronic diseases. *Türkiye Klinikleri J Int Med Nurs Special Topics*, 3, 57-64. 63.
- Özkan TK, Balci S. (2018). Çocuklarda Ağrı Kontrolünde Akupresür Kullanımı. *GÜSBİD*, 7, 234-239.
- McFadden KL, Hernández TD. (2010). Cardiovascular benefits of acupressure (Jin Shin) following stroke. *Complement Ther Med*, 18, 42-48.
- Atan G. (2019). Akupresürün hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncı ve hastalığa bağlı semptomlara etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.

BÖLÜM 13

Horlayan Çocukta Ne Düşünürüz?

Tuba İşcan¹

¹ Uz. Dr. Yalova Devlet Hastanesi, ORCID ID: 0000-0002-6422-6338

Tanım

Horlama boğaz kaslarının gevşemesi ve havayollarının daralması sonucu boğaz bölgesindeki dokunun birbirine sürtünerek çıkardığı bir sestir (1). Çocukluk döneminde sık görülür ve tüm çocukların yaklaşık %8-12'si bu durumdan etkilenir (2). Horlama uyku sırasında asla normal bir durum olarak kabul edilmemelidir. Birçok çocukta apnenin, hipokseminin, hiperkapninin, uyku bölünmesinin görülmediği primer horlama olarak adlandırılan horlama türü görülse de horlamanın üst solunum yollarında oluşan bir tıkanıklık sonucu oluştuğu ve bunun çocuğun gelişimine negatif yönde etki edeceği unutulmamalıdır.

Adenoid ve tonsil hipertrofisi horlamanın en sık anatomik nedenidir (3). Obstrüktif uyku apne sendromu en yaygın horlama nedenlerinden biridir. Allerjik rinitin neden olduğu burun tıkanıklığının da horlamanın yaygın nedenlerinden biri olduğu unutulmamalıdır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında horlamayla birlikte üst yolunum yollarında tıkanıklığın oluştuğu, normal uyku düzeni ve normal uyku ventilasyonunun bozulduğu bir durumdur. OUAS, çocuklarda gün içerisinde halsizlik, yorgunluğun yanı sıra bilinç bulanıklığı gibi ileri derece sorunlara da yol açabilir. OUAS'un çocukluk çağında görülme sıklığı %1-4 arasındadır ve çocukluk çağında görülen obezitenin sıklığı arttıkça bu hastalığın da sıklığı artmaktadır (4). Amerikan Pediatri Akademisi OUAS sıklığı arttığından dolayı rutin kontrollerde OUAS taraması yapılmasını önermektedir. Bu yüzden hastalığın tipik semptomları ve risk faktörleri her klinisyen tarafından bilinmelidir.

1. Belirti ve Bulgular

Obstrüktif uyku apne sendromunun belirtileri gündüz ve gece olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1) (5). Bu semptomlar hastalığa özgül semptomlar olmayıp hastada şüphe uyandıran bir bulgu varlığında ileri tetkik yapılması önerilmektedir.

Tablo 5- OUAS Semptomları

Gündüz Semptomları	Gece Semptomları
Ağızdan nefes alıp verme	Horlama
Hiperaktivite	Apne
Huysuzluk	Uyurken nefes almada zorluk
İştahsızlık	Huzursuz uyku
Gündüz uyku hali	Gece uykuda terleme
Yutma güçlüğü	Enürezis nokturna
Duyuma güçlüğü	Diş gıcırdatma
Kronik rinore	
Okul başarısında düşüklük	

OUAS tanısı alan hastalarda genellikle mikroretrognadi, makroglossi, obezite, sistemik hipertansiyon, adenotonsiller hipertrofi, büyüme gelişme geriliği hastalıkla birlikte görülmektedir.

2. Tanı

OUAS düşünülen çocuklarda fizik muayenede burun tıkanıklığı, tonsillerde hipertrofi, adenoid hipertrofisi öncelikle bakılması gereken bulgulardır. Obezite risk faktörleri arasında olduğundan boyun çevresi ölçümü ayırıcı tanıda önem arz etmektedir.

Hasta çocuk uykusunda horluyor ve OUAS semptomlarına sahip ise altın standart tanı yöntemi polisomnografi (PSG)dir. Buna rağmen eğer PSG kullanımı uygun değil ise tanı koymak için klinik değerlendirmeler ve alternatif yöntemler denenmelidir. Örneğin çocuğun uykusu sırasında bakılan nabız oksimetre ile satürasyon düşüklüğünün saptanması OUAS tanısını güçlendirmektedir. Yapılan bir çalışmada bu işlemin %97 tanı koydurucu olduğu saptanmıştır (6). Çocuğun uykusu esnasında ailesi tarafından yapılan video kaydı da tanıyı desteklemektedir ancak tanısız açıdan kanıtlanmış bir değeri yoktur.

3. Tedavi

Tedaviyi tanıya yönelik yapmak önemlidir. Eğer ki OUAS'a hipertrofik tonsil ya da adenoidin neden olduğu düşünülüyorsa birinci tedavi yöntemi tonsillektomi/adenoidektomidir. Ancak cerrahi operasyonun postoperatif komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda çok dikkatli olunmalıdır (7).

Hafif OUAS olgularında intranazal kortikosteroid veya montelukast tedavilerinin etkili olduğu, birçok hastayı cerrahi operasyondan koruduğu bilinmektedir (8,9).

Tüm hastalar tedavi sonrası yakın takipte kalmalıdır. Opere olsalar bile altta yatan predispozan faktörler nedeni ile persiste etme olasılığı yüksektir. Medikal tedavilere ek olarak hasta çocuk +2 SDS üzeri vücut ağırlığına sahip ise yaşam tarzı değişikliği ve zayıflama mutlaka önerilmelidir. Sırt üstü uyku pozisyonunda uyuyan çocuklarda horlama daha sık görülebilir bu yüzden uyku esnasında pozisyon değişikliği horlamayı ve apneyi azaltabilir.

Sonuç

Genel pediatri polikliniğinde hasta takiplerinde atlanmaması gereken durumların başında hastanın büyüme gelişme geriliğini tespit etmek gelir. Eğer bir hasta büyüme gelişme geriliği ile başvurup horlama tarifliyor ise OUAS olabileceği unutulmamalı, hastanın gelişimini desteklemek için tanıyı hızlıca koyup acil olarak tedaviye başlanmalıdır.

Kaynakça

1. Huyett P. (2023). What Is Snoring?. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 149(3), 286. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.4615>
2. Ali, N. J., Pitson, D. J., & Stradling, J. R. (1993). Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Archives of disease in childhood*, 68(3), 360–366. <https://doi.org/10.1136/ad.68.3.360>
3. Marcus, C. L. (2001). Obstructive sleep apnea in children. *Obstructive Sleep Apnoea*, 53-68.
4. Lumeng, J. C., & Chervin, R. D. (2008). Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 242–252. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-135MG>
5. Brouillette, R., Hanson, D., David, R., Klemka, L., Szatkowski, A., Fernbach, S., & Hunt, C. (1984). A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *The Journal of pediatrics*, 105(1), 10–14. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80348-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80348-0)
6. Brouillette, R. T., Morielli, A., Leimanis, A., Waters, K. A., Luciano, R., & Ducharme, F. M. (2000). Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, 105(2), 405–412. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.405>
7. Schechter, M. S., & Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome (2002). Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 109(4),e69. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.e69>
8. Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2008). Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 122(1), e149–e155. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3398>
9. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. (2014). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

BÖLÜM 14

Spermanın Dondurulmasında Kullanılan Kriyoprotektanlar

Gökhan Koçak¹ &
Nurdan Coşkun²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Iğdır, ORCID: 0000-0003-1917-9090

² Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Hatay, ORCID: 0000-0002-7120-8146

Giriş

Sperma dondurma veya çözündürme uygulamaları esnasında hücrelerde meydana gelebilecek zararların önlemesi amacı ile kullanılan kimyasal maddeler kriyoprotektanlar şeklinde tanımlanmaktadır. Genelde koruyucu olan etkilerini ortamda donmamış olan fraksiyonu artırıp, ortamdaki iyon miktarının azaltılması olarak gösterirler. Hücreler dondurulmadan kriyoprotektanlar ile inkubasyona maruz bırakılarak, intrasellüler dengeye ulaşmaları sağlanmaktadır. Kriyoprotektanların özellikleri düşük molekül ağırlığına sahip olma ve toksik etkilerini belirli oranlarda katıldıklarında oluşmalarıdır (Palasz ve Mapletopt 1996). Hücrelerin başarılı olarak dondurulmaları, plazma membranlarından suyun kriyoprotektanların basit difüzyonları ve hızlı transportlarını gerektirmeleri ile olur. Son yıllardaki çalışmalarda membranda transport işlevli protein yapısındaki su kanalları sayesinde saptanmıştır. Bu proteinler dondurma sıvılarına katılarak hücrelerde yaşam güçleri artırılmaktadır (Edashige ve ark., 2003). Kriyoprotektan maddeler, hücre membranında nüfuz edebilme özellikleri incelendiğinde; hücre membranından içeri geçebilen (Permeabl-internal) ve hücre membranından içeri geçemeyenler (Permeabl olmayan-eksternal) olarak ayrı gruplarda incelenmektedirler. Hücrelerin kriyoprotektan maddelere maruz kalmasıyla beraber hücrelerden H_2O 'nun atılmasına sebep olmaktadır. Dehidrasyon işlemi hızlı bir şekilde gerçekleşirse hücre ölümüne sebep olabileceğinden kriyoprotektanlar solüsyonlara artan oranlardaki konsantrasyonlarda ilave oranlarında azaltılma yapılması sağlanmalıdır. Doz miktarına bağlı olarak birçok kriyoprotektan madde hücrelerde toksik özellik gösterebileceğinden toksik etkinin minimize edilmesi için kriyoprotektanlar yavaş olacak şekilde ilaveleri sağlanmalı, sulandırıcılar ile beraber dilüe edilmeli, sulandırıcı ile beraber kriyoprotektanların karışımı sperma içerisine ilave edilmeden öncesinde düşük sıcaklıklarda muhafazaları sağlanmalıdır (Holt 2000).

Kriyoprotektanların Sulandırıcılara İlave Edilmesi

Spermatozoonlarda sulandırılma, soğutulma, dondurulma ve eritilme süreçleri aşamalarında farklı sıcaklıklar, ozmotik basınç farklılıkları, kimyasal ve mekanik etkenlere maruz kalmaları sonucu fonksiyonel, morfolojik yapı ve nükleer olarak hasarlar ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkan hasarların nedenleri kullanılan kimyasal ajanlar ve hayvan türlerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Oluşan hasar etkilerinin azaltılması ve daha iyi protokoller ortaya konulması için kriyoprotektif ajanlar ile sıcaklık farkları çalışmalarına ağırlık verilmiştir (Vajta ve Kuwayama 2006).

Sperma dondurmada plazma membranı, akrozom morfolojik yapısı, spermatozoon DNA'sı ve spermatozoon organellerinde oluşması ihtimal hasara engel olunması için sperma sulandırıcılarına kriyoprotektif maddelerin katılması sağlanmaktadır. Sulandırıcıya eklenen maddeler sperma dondurulması aşamasında sıvı halden katı hale geçişte molekül hacminde ve aktif molekül (iyon) miktarında azaltıcı etki göstermektedir (Critser ve ark., 1988). Sperma sulandırmada kullanılan kriyoprotektif ajanlar sperma dondurulması veya soğutulması aşamasında oluşacak zarar verici etkilere karşı hücrenin korunmasında görevlidir. Kriyoprotektanlar maddeler etkilerini hücre içi ve hücre dışı olarak ortaya çıkan maddelerin toksik olmayacak seviyede sınırlayıp, hücrede meydana gelebilecek dehidrasyonun ve hücre membranlarının sağlam kalmasını sağlayıp gösterirler (Critser ve ark., 1988). Kriyoprotektif ajanların sentetik veya doğal yapıda olanları buz kristallerini hücre membranında değişik yüzeylerde etki edip kristallerin genişlemesinin önüne geçtiğini öne sürülmektedir (Uchida ve ark., 2007). Kütlece düşük ağırlıktaki kriyoprotektif ajanlar fazla olur ise spermatozoonlar üzerinde negatif etki oluşturmaktadır (Payne ve ark. 1994, Palasz ve Mapletoft 1996). Sperma dondurulmasındaki başarı kriyoprotektan ajanlar, suyun hücre içi ve hücre dışı ortamdaki yer değişimleri ile sağlanmaktadır. Ortaya çıkan bu durum spermatozoonun plazma membranında bulunan protein yapısında moleküller ile oluşmaktadır. Protein yapısındaki kriyoprotektan ajanlar sperma sulandırıcısına eklendiğinde sıcaklık değişimi ve ozmotik basınçta meydana gelen değişimlere karşı spermatozoon hücre yapısında korumanın sağlanabileceği kaydedilmektedir (Edashige ve ark. 2003).

1. Hücre Membranından İçeri Geçebilen (Permeabl-İnternal) Kriyoprotektanlar

Hücre içerisine girerek etkisi gösteren kriyoprotektanlar, sperma sulandırıcısı içerisine ilave edildiğinde, hücre içi su hücre dışına geçer ve spermatozoonlarda dehidrasyonun oluşumunu sağlarlar (Purdy 2006). Böylece sulandırıcı içerisine eklenen kriyoprotektan etkisiyle su hücre içinden hücre dışına doğru yoğunlukları eşitlenip dengeleri sağlanmış olur (Amann 1999).

Dehidrasyon ile birlikte hücre içerisindeki su miktarı azalır, donma noktası düşer ve hücre içindeki su kristalleri miktarı azalmaktadır. Eğer hücre içinde su miktarı fazlaysa buz kristali miktarıda fazla olacağından, hücrelerde ölüm ve fertilizasyonlarda düşmelerin meydana geldiği bildirilmektedir (Purdy 2006). Hücre içine giren kriyoprotektanlar, spermatozoon membranında lipid ve proteinlerde tekrardan düzenleme sağlamaktadır. Membrandaki akışkanlık

arttırılmasını sağlayıp sıcaklık düşmesi ile dehidrasyonu artırılmasıyla donma sonucunda hücrede canlılığının korunmasını sağlamış olurlar (Holt 2000). Sperma dondurmada en çok kullanılan hücre içi kriyoprotektanlar gliserol, dimetil sülfoksit (DMSO) ve etilen glikoldür. İlk olarak 20. yüzyıl ortasında gliserolün kullanımı ile koruma özelliği bulunmuştur (Salamon ve Maxwell 2000). Hidrofilik yapıdaki gliserol koruma etkisini yapısındaki yoğunluk, karbon, düşük hidroksit oranı ve su bağlama özelliğinin olması ile ilgilidir. Gliserolün; spermatozoon içerisine girmesi ile hücrede su azalması sağlanarak sıcaklık düşer büyük buz kristallerin ortaya çıkması engellenmiş olur (Nauk ve ark. 1970, Farrant ve ark. 1977, Salamon ve Maxwell 1995). Sperma sulandırıcısı içerisine eklenen gliserol miktarı yumurta sarısı oranına bağlı olarak etkilenmektedir (First ve ark., 1957, Watson ve Martin 1976). Hücre membranından kolaylıkla geçen gliserol membranda lipit yapısının etkilenmesi ile membran stabilitesi, akışkanlığı ve su geçirme özelliğinde de değişimlere neden olmaktadır (Noiles ve ark., 1995, Holt 2000,). Kullanılan gliserol miktarı, sulandırıcı bileşimi ve sulandırıcının ozmotik basıncına göre etkisini göstermektedir (Lightfoot ve Salamon 1970). Gliserol eklenme miktarı veya uygulama yöntemi doğru değil ise hücre içerisinde zarar verici olarak etki göstermektedir (Salamon ve Maxwell 2000). Zararlı etkinin gliserol metabolizması sonucunda ortaya çıkan ‘methylglycosal’ sebebi ile meydana geldiği ortaya konulmuştur (Katkov ve ark. 1998, Alvarenga ve ark. 2000, Gilmore ve ark. 2000). Gliserol dışında kriyoprotektif amaçlı sulandırıcılar içine farklı maddelerde eklenmektedir. Etilen glikol, DMSO düşük moleküler ağırlıkta polimerik bileşikler, poliyoller, surfaktanlar ve yüksek yoğunluktaki şekerlerin araştırma amaçlı kullanılması yapılmış fakat gliserol kadar etkinlikleri belirtilmemiştir (Salamon ve Maxwell 2000).

1. 1 Amid Türevi Kriyoprotektanlar

Amid türevindeki kriyoprotektanların (dimetilasetamid, formamid, vb.) sperma dondurmada gliserole kıyasla daha iyi bir koruma sağladığı ama daha az kontraseptif özellikte olduğu bildirilmiştir. Sulandırıcılara %3,5-5 oranında katıldığında, donma zararı üzerine karşı etkili ve çözdürme sonu parametrelerde de iyileşme sağlamaktadır. Amidler, gliserole karşı duyarlı olan alabalık gibi türlerin spermalarının dondurulmalarında alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır (Gomes ve ark., 2002).

1. 2 DMSO (Dimetil Sülfoksit)

DMSO, kimyasal yapı olarak bir polar kök etrafındaki iki apolar baş şeklindeki yapıdan oluşan amfipatik bir bileşiktir. Bu özellikte DMSO’ya hem

sıvı hem de organik medyumlar içerisinde çözünme imkanı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda alabalık spermasının dondurulup çözülmesi sonucunda en yüksek motilite oranını, sulandırıcıya eklenen %10-15 oranındaki DMSO'de belirlemişlerdir (Bozkurt ve ark., 2005).

1. 2 Etilen Glikol

Kriyoprotektan maddelerden en az toksititeye sahip alkoldür (Aydiner 2008; Şaylan 2011). Birçok türdeki üreme hücreleri dondurma-çözdürme işlemi aşamasında meydana gelen zarar etkisi etilen glikol ile gliseroldekine benzerdir (Aydiner 2008).

1. 3 Propilen Glikol

Toksik özellik etkisinden dolayı kullanımı alanı sınırlı olup yüksek konsantrasyonlardaki miktarı önerilmemektedir (Şaylan 2011).

1. 4 Gliserol

Yüksek orandaki hidrofilik yapıda olan gliserol poliol bileşiğidir. Yapısındaki C/OH eşit olması gliserol'un spermatozoa üzerindeki etkisini artırmaktadır. Gliserol toksik etkisi, metabolik dönüşümündeki meydana gelen methilglycosal sayesinde oluşturulmaktadır. Gliserolün toksik etkisi türlere göre değişiklik gösterip, balık spermalarının fertilizasyonunda kontraseptif özellik göstermektedir. Hücrelerde gliserol toksik etkisi, membranların biyoenerji dengelerinde değişikliklere ve ozmotik strese neden olmasıyla kendini göstermektedir (Tekin ve ark., 2007).

2. Hücre Membranından İçeri Geçemeyenler (Permeabl Olmayan-Eksternal) Kriyoprotektanlar

Hücre içerisine giremeyen kriyoprotektan maddeler spermatozoon plazma mebranından geçemediklerinden hücre dışında etki gösterirler. Sulandırıcı ozmolaritesinde artış sağladıkları için hücre membranında değişimlere yol açıp hücre içindeki su ile katyonik moleküllerde hücre dışına geçmelerine sebep olurlar. Hücre içerisine giremeyen kriyoprotektan maddeler hücrelerde plazma membranlarının etkilenmeleri dışında çözelti görevinde etki ederek bulundukları ortamında donma noktasında düşmelere neden olurlar (Amann 1999). Çözelti görevi şeklinde etkilerini gösteren kriyoprotektanlar hücre içerisine girebilecek toksik maddelerin etkilerini de azaltır (Arav ve ark. 1993). Farklı miktarlardaki şeker yoğunluğu bulunduran hiperozmotik sulandırıcılarla hazırlanan sulandırıcılar dondurma-çözdürme sonrasında spermatozoonların membran

bütünlüklerinde iyileşmeye yol açtıkları bildirilmiştir (Salamon ve Visser 1972). Şekerler, monosakkaritler, trisakkaritler ve disakkaritler olarak sınıflandırılarak donma ve erime sonrası kriyoprotektif etkilerinde farklılık gösterdiği bilinmektedir. Sperma sulandırıcıları içerisine katılan şekerler ayrıca enerjide vermektedirler (Panyaboriban ve ark., 2015). Trisakkaritler ve sakkaritler hücre membranından geçemeyip sulandırıcı içerisine eklendikleri zaman hiperozmotik ortam oluşturup hücrede dehidrasyonun sağlamasına yardımcı olmaktadır (Schmehl ve ark., 1986, Fiser ve ark., 1987, Molinia ve ark., 1994, Storey ve ark., 1998). Monosakkaritlerde molekül ağırlığı düşük olduğundan spermatozoon plazma membranları üzerine etki ederek, enerji metabolizmasında da rol olmaktadır (Purdy 2006; Panyaboriban ve ark., 2015). Disakkaritler yapıları itibariyle basit şekerlerden (glikoz ve fruktoz) daha da etkili bir kriyoprotektan olarak bilinirler (Purdy 2006). Yüksek bir ozmotik basınç oluşturup hücre içinde dehidrasyonun başlamasına yol açarak buz kristalleri oluşmasını azaltmaktadır (Parks ve Graham 1992). Disakkaritler hücrenin plazma membranındaki fosfolipitler ile etkileşime girerek membranın tekrar düzenlenmesinde etkilidirler. Membran akışkanlığının artırılmasını sağlayıp spermatozoonun donma aşaması sonrasında sağlıklı olmalarına katkı sağlamaktadırlar (McGann 1978; Molinia ve ark., 1994; McWilliams ve ark., 1995; Aisen ve ark., 2002; Purdy 2006). Hücre içine giremeyen şekerler plazma membran yapısındaki katmanda etki gösterip fosfolipit polar gurubu ile hidrojen bağı oluşturarak buz kristallerinin oluşumunu önlemektedirler (Liu ve ark., 1998; Aboagla ve Terada 2003; Purdy 2006; Uchida ve ark., 2007; Panyaboriban ve ark.. 2015). Lipit katmanının arasına girip membran yapısında bulunan kuru lipitleri sıvı faza geçişi karşı kolaylaştırarak (Aisen ve ark., 2002; Fernández-Santos ve ark., 2007; Molinia ve ark., 1994; Patist ve Zoerb 2005) buz kristallerinin meydana gelmesi azaltmış olmaktadır. Trehaloz, sperma sulandırıcısı içerisinde bulunan serbest su moleküllerinde azalmaya neden olarak hücrede dehidrasyonun oluşumu sonucu buz kristalleri oluşumunu azaltıcı etki meydana getirerek, çözdürme sonrası membran bütünlüğü korunmasında etkili olmaktadır (Cirit ve ark., 2013). Benzer olarak sükrozda buz kristali ortaya çıkışını azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (Panyaboriban ve ark., 2015).

2. 1 Makromoleküller

Makromoleküller olarak en çok kullanılabilecek alanı bulanlar: Polietilen glikol, BSA, ficoll 70, polivinilprolidon, mannitol ve dekstrandır (Mcgann 1978).

2. 2 Sakkaritler

Sakkaritlerden glukoz, rafinoz trehaloz ve sükroz bu grup içerisine girmektedir. Sakkaritler, lethal etkisi ile intrasellüler kristalleşmenin engellemesi için hücre içinde dehidrasyon oluşturmaktadırlar (Cabrita ve ark., 2001). Şekerler dondurma - çözündürme aşamasında meydana gelen membran zararlarına karşı, membran yapısındaki fosfolipitler ile etkileşimi sonucunda yüzey artışını sağlayarak korumaya yardımcı olmakta ve çözündürme işlemleri esnasında sperm hücrelerinde meydana gelebilecek ozmotik şok etkisini önlemektedir (Mcgann 1978).

2. 3 Yumurta sarısı

Yumurta sarısı yapısındaki düşük yoğunluktaki fosfolipitler spermatozoanın yüzeyine bağlanır ve hücresel adenilat siklazın aktive edilmesini sağlayarak kriyoprotektif olarak etki gösterirler. Araştırmalar sonucunda lipozomlardan elde edilen fosfolipitler koruyucu etki olarak araştırılmış türlere göre özel koruyucu etkili olan fosfolipit kaynaklarının saptanması sağlanmıştır (Holt 2000).

SONUÇ

Hücrelerin soğuk şoklarına maruz kalmaları sonucunda membransal ve ozmotik dengelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Değişiklikler ile beraber hücrelerde çözüm sonrasında yaşam/fonksiyonel özelliklerde olumsuzlar sonucunda yapıları etkilemektedir. Özellikle hücrenin uğrayacağı soğuk şoku etkisi ve ozmotik zararlara karşı sulandırıcılara eklenen kriyoprotektanların katılması, çözüm sonrası canlılık ve fertilitide optimize etmekte fayda sağlamaktadır. Son yıllardaki geliştirilen membransal parametrelerin, kriyoprotektanların hangi oranlarda katılacaklarının belirlenmelerinde kullanılmaktadır. Kriyobiyolojik mekanizmanın daha iyi anlaşılması, sperm hücreleri dondurulmalarındaki başarının artırılmasını sağlayarak fertilitenin olumlu yönde etkilenmesine olanak sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Aboagla EME, Terada T. Trehalose-enhanced fluidity of the goat sperm membrane and its protection during freezing. *Biology of reproduction*, 2003, 69(4), 1245-1250.
- Aisen EG, Medina VH, Venturino A. Cryopreservation and post-thawed fertility of ram semen frozen in different trehalose concentrations. *Theriogenology*, 2002, 57(7), 1801-1808.
- Alvarenga MA, Landim-Alvarenga FC, Moreira RM, Cesarino MM. Acrosomal ultra structure of stallion spermatozoa cryopreserved with ethylene glycol using two packaging systems. *Equine Veterinary Journal*, 2000, 32(6), 541-545.
- Amann R. Cryopreservation of sperm In: Knobil E, Neill JD (eds) *Encyclopedia of Reproduction*. 1999.
- Arav A, Shehu D, Mattioli M. Osmotic and cytotoxic study of vitrification of immature bovine oocytes. *Reproduction*, 1993, 99(2), 353-358.
- Aydiner F., 2008. Sperm kriyoprezervasyonu sonrasında apoptozun değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Bozkurt Y, Akçay E, Tekin N, Seçer S. 2005. Effect of Freezing Techniques, Extenders and Cryoprotectants on the Fertilization Rate of Frozen Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Sperm. *The Israeli Journal of Aquaculture-Bamidgeh*, 57 (2), 125-130 (2005).
- Cabrita E, Anel L, Herraes MP. 2001. Effect of external cryoprotectants as membrane stabilizers on cryopreserved rainbow trout sperm. *Theriogenology*, 52, 623-635.
- Cirit Ü, Bağış H, Demir K, Agca C, Pabuccuoğlu S ve ark. Comparison of cryoprotective effects of iodixanol, trehalose and cysteamine on ram semen. *Animal Reproduction Science*, 2013, 139(1 4), 38-44.
- Critser JK, Huse-Benda AR, Aaker DV, Arneson BW, Ball GD. Cryopreservation of human spermatozoa. III. The effect of cryoprotectants on motility. *Fertility and Sterility*, 1988, 50(2), 314 320.
- Edashige K, Yamaji Y, Kleinhans FW, Kasai M. 2003. Artificial expression of aquaporin-3 improves the survival of mouse oocytes after cryopreservation. *Biol. Reprod*, 68: 87-94.
- Edashige K, Yamaji Y, Kleinhans FW, Kasai M. Artificial expression of aquaporin-3 improves the survival of Mouse oocytes after cryopreservation. *Biology of Reproduction*, 2003, 68(1), 87-94.

- Fernández-Santos MR, Martínez-Pastor F, García-Macías V, Estes MC, Soler AJ ve ark. Extender osmolality and sugar supplementation exert a complex effect on the cryopreservation of Iberian red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) epididymal spermatozoa. *Theriogenology*, 2007, 67(4), 738-753.
- First NL. The influence of glycerol and various diluents on low temperature survival of ram spermatozoa. Michigan State College of Agriculture and Applied Science. Department of Animal Husbandry, 1957.
- Fiser PS, Ainsworth L, Fairfull RW. Evaluation of a new diluent and different processing procedures for cryopreservation of ram semen. *Theriogenology*, 1987, 28(5), 599-607.
- Gilmore J A, Liu J, Woods EJ, Peter AT, Critser J K. Cryoprotective agent and temperature effects on human sperm membrane permeabilities: convergence of the oretical and empirical approaches for optimal cryopreservation methods. *Human Reproduction*, 2000, 15(2), 335-343.
- Gomes GM, Jacop JCF, Medeiros ASL, Papa FO., Alvarenga MA. 2002. Improvement of stallion spermatozoa preservation with cryoprotectants the mangalarga marchador breed. *Theriogenology*, 58, 277-279.
- Holt WT. 2000. Fundemental aspects of sperm cryobiology: the importance of species and individual differences. *Theriogenology*, 53, 47-58.
- Katkov II, Katkova N, Critser J.K, Mazur P. Mouse spermatozoa in high concentrations of glycerol: chemical toxicity osmotic shock at normal and reduced oxygen concentrations. *Cryobiology*, 1998, 37(4), 325-338.
- Lightfoot RJ, Salamon S. Fertility of ram spermatozoa frozen by the pellet method. I. Transport and viability of spermatozoa with in the genital tract of the ewe. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1970, 22, 385-398.
- Liu Z, Foote RH, Brockett CC. Survival of bull sperm frozen at different rates in media varying in osmolarity. *Cryobiology*, 1998, 37(3), 219-230.
- McGann LE. 1978. Differing action of penetrating and nonpenetrating agents. *Cryobiology*, 15, 382-390.
- McGann LE. Differing actions of penetrating and nonpenetrating cryoprotective agents. *Cryobiology*, 1978, 15(4), 382-390.
- McWilliams RB, Gibbons WE, Leibo SP. Fertilization and early embryology: Osmotic and physiological responses of Mouse zygotes and human oocytesto mono-and disaccharides. *Human reproduction*, 1995, 10(5), 1163-1171.
- Molinia FC, Evans G, Casares PQ, Maxwell WMC. Effect of monosaccharides and disaccharides in Tris-based diluents on motility, acrosome integrity and fertility of pellet frozen ram spermatozoa. *Animal Reproduction Science*, 1994, 36(1-2), 113-122.

- Nauk VA, Ljansberg ÈS, Seikin VN. Cryogenic changes on ram spermatozoa. *Ovtsevodstvo*, 1970, 16(10), 25-27.
- Noiles EE, Thompson KA, Storey BT. Water permeability, L_p , of the mouse sperm plasma membrane and its activation energy are strongly dependent on interaction of the plasma membrane with the sperm cytoskeleton. *Cryobiology*, 1997, 35(1), 79-92.
- Palasz AT, Mapletoft RJ. Cryopreservation of mammalian embryos and oocytes: recent advances. *Biotechnology Advances*, 1996, 14(2), 127-149.
- Panyaboriban S, Suwimonteerabutr J, Phutikanit N, Swangchan-Uthai T, Tharasanit T ve ark. Effect of various combinations of sugar supplementation in the extender on frozen-thawed ram semen quality and fertility. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 2015, 45(2), 229.
- Parks JE, Graham JK. Effects of cryopreservation procedures on sperm membranes. *Theriogenology*, 1992, 38(2), 209-222.
- Patist A, Zoerb H. Preservation mechanisms of trehalose in food and biosystems. *Colloids and Surfaces B: Bio interfaces*, 2005, 40(2), 107-113.
- Payne SR, Oliver JE, Upreti GC. Effect of antifreeze proteins on the motility of ram spermatozoa. *Cryobiology*, 1994, 31(2), 180-184.
- Purdy PH. A review on goat sperm cryopreservation. *Small Ruminant Research*, 2006, 63(3), 215-225.
- Salamon S, Maxwell WMC. Frozen storage of ram semen I. Processing, freezing, thawing and fertility after cervical insemination. *Animal Reproduction Science*, 1995, 37(3-4), 185-249.
- Salamon S, Maxwell WMC. Storage of ram semen. *Animal Reproduction Science*, 2000, 62, 77-111.
- Salamon S, Visser D. Effect of composition of Tris-based diluent and of thawing solution on survival of ram spermatozoa frozen by the pellet method. *Australian journal of biological sciences*, 1972, 25(3), 605-618.
- Schmehl MK, Vazquez IA, Graham EF. The effects of non penetrating cryoprotectants added to test yolk glycerol extender on the post thaw motility of ram spermatozoa. *Cryobiology*, 1986, 23, 512-517.
- Şaylan A., 2011. Kadın gamet hücresinde optimal vitrifikasyon araştırması, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- Tekin N, Seçer S, Akcay E, Bozkurt Y, Kayam S. 2007. Effects of glycerol additions on post-thaw fertility of frozen rainbow trout sperm, with an emphasis on interaction between extender and cryoprotectant. *Journal Ichthyology*. 23 (1), 60-63.

- Uchida T, Nagayama M, Shibayama T, Gohara K. Morphological investigations of disaccharide molecules for growth inhibition of icecrystals. *Journal of Crystal Growth*, 2007, 299(1), 125-135.
- Vajta G, Kuwayama M. Improving cryopreservation systems. *Theriogenology*, 2006, 65(1), 236-244.
- Watson PF, Martin ICA. Artificial insemination of sheep: the effect of semen diluent containing egg yolk on the fertility of ram semen. *Theriogenology*, 1976, 6(5), 559-564.

BÖLÜM 15

Obezite/Depresyon İlişkisinde Fizyolojik Mekanizmalar

Dudu Candan¹ & Raviye Özen Koca² &
Z. Işık Solak Görmüş³

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 0009-0001-9156-4770

² Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,
0000-0001-6295-5548

³ Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 0000-0001-6762-6225

1. Giriş

Obezite, uzun zaman dilimlerinde ihtiyacın üzerinde enerji alınması sonucu, sağlığı bozacak şekilde vücutta aşırı yağ birikmesi ile karakterize bir sağlık problemidir (Özgür vd., 2008). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre beden kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması durumudur. Çalışmalara göre obez bireylerin bazı hastalıklara yakalanma riski yaşlılarına göre daha fazladır. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, kas ve iskelet sistemi hastalıkları, diyabet, uyku apnesi ve bazı kanser türlerini sayabiliriz (Durmuşçelebi & Akman, 2021).

Depresyon, her yaşta ve her iki cinsiyette de görülebilen, kişi de derin üzüntü, his ve zevk eksikliği, özgüven eksikliği ve ilgisizlik ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur (Çakmur vd., 2018). Dünya çapında pek çok insanı etkileyen depresyon, kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir (Ünal vd., 2019).

Hem obezite hem depresyon dünya çapında pek çok insanı etkileyen ve prevelansı gitgide artan kronik rahatsızlıklardır. İkisi arasındaki ilişkiyi ve çeşitli faktörleri de göz önünde bulundurarak inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde çift yönlü bir ilişkinin varlığı ortaya çıkmaktadır. Obezite uzun dönemde birey de depresyona sebep olabiliyorken aynı zamanda depresyondaki bireylerinde ilerleyen süreçlerde obeziteye yakalanma riskleri daha yüksektir (Çetintaş, 2018).

Obezite ve depresyonun sırasıyla fiziksel ve duygusal nitelikte ayrı sağlık sorunları olduğu bilinmesine rağmen, bazı ortak fizyolojik mekanizmalara sahiptirler. Bunlar; diyet ve egzersiz, sosyoekonomik durum, cinsiyet, sirkadiyen ritim, genetik ve epigenetik ve hipotalamus – hipofiz adrenal eksenidir.

2. Obezite

Obezite, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik bir hastalıktır. Vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi ile karakterize edilir ve bu da çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir (Pootheri vd., 2024). Vücuda besin tüketimi yolu ile alınan enerjinin, vücudun harcadığı enerji miktarından fazla olmasına dolayısıyla vücuttaki yağ kitlesi miktarının yağsız kitleye oranla artması sebebiyle oluşan kronik bir rahatsızlıktır (Demirbaş, 2021).

Obezite günümüz dünyasında ortaya çıkmış olan bir sağlık sorunu değildir. Nitekim Avrupa'nın birçok bölgesinde günümüzden 25 yıl öncesine dayanan Paleolitik çağa ait 'şişman kadın' heykelleri bulunmuştur. Bu durum obezitenin günümüze gelene kadar pek çok dönemde var olduğunu göstermektedir

(Aydemir, 2010). Ancak obezitenin bir sağlık sorunu olduğu ilk kez 20. yuzyilin sonlarına doğru anlaşılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılı Obezite verilerine göre Avrupa bölgesindeki ölümlerin %90'ı obezite gibi bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Oğuz, 2022). Günümüz dünyasında tüketimi popüler haline gelmiş diyetlerin devam ettirilmesi halinde 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusun %38'i fazla kilolu, %20'sinden fazlasının ise obez olacağı ifade edilmektedir (Demirbaş, 2021).

Sağlıklı kilo aralığının ve dolayısıyla da obezitenin tanımlanmasında kullanılan en yaygın yöntem beden kitle indeksidir (Akkuş, 2017). Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre beden kitle indeksi 18.5 kg/m² ve altında olan bireyler zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında olan bireyler normal kilolu, 25-29.9 kg/m² arasında olan bireyler fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olan bireyler obez olarak tanımlanmaktadır (Akkuş, 2017). Obezite ölçüm yöntemlerinden bir diğeri ise bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü, kişilerin daha çok kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet oluşum riski ile ilişkilendirilmiştir (Oğuz, 2022).

Epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarda obez bireylerin bazı hastalıklara yakalanma riski yaşıtlarına göre daha fazladır. Aşırı kilolu veya obez yetişkinler normal kilolu akranlarına göre kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskleri daha yüksektir (Berberoğlu & Hocaoglu, 2021). Obezite sadece kardiyovasküler hastalık riski ile bağlantılı değil aynı zamanda diyabet, üreme bozuklukları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve bazı kanser türleri gibi morbidite ve mortalitesi yüksek pek çok hastalığın primer sebeplerinden bir tanesidir (Kayar & Utku, 2013).

Son zamanlardaki birçok bilimsel kanıt, depresyon ve obezitenin birbirinden bağımsız olmadığını göstermektedir (Milaneschi vd., 2019b). Örneğin ocuklar üzerinde yapılan bir çalışma da obezitenin çocuklarda depresyon ve özđüven eksikliğine sebep olduğu sonucuna varılmıştır (Dallar vd., 2006). bu durum sadece çocuklarda da meydana gelmemektedir, yetişkinlerde yapılan bir çalışma da gastrik baypas cerrahisinden sonra verilen kilolara duygudurum da düzelmenin eşlik ettiği görölmüştür (Mermi, 2018).

3. Depresyon

Dünya da 350 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir zihinsel bozukluktur (Tekin & Ayaz, 2020). Sürekli üzüntü hali, ödüllendirici veya zevk verici aktivitelere karşı ilgisizlik ile karakterizedir. Uykuyu, iştahı bozabildiği

gibi (Schweizer vd., 2009), yorgunluk ve yetersiz konsantrasyon ile bireyin günlük yaşantısında bozulmalara neden olur.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 20'sini etkileyen depresyon (Koç & Şahin, 2018), depresif his, zevk eksikliği, gecikmiş düşünme ve azalmış istemli aktivite ile karakterize yaygın bir psikiyatrik hastalıktır ve genellikle iştahsızlık, uykusuzluk, zayıf konsantrasyon ve artan yorgunlukla birlikte görülmektedir. Yaygın ruh sağlığı problemlerinden biri olan depresyon kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür (Lin vd., 2013). Kadınlar için majör depresyon görülme sıklığı yaşamları boyunca %10-25 oranında değişmekte olup, bu durum erkeklerden 1,5 ile 3 kat oranında daha fazladır (Bıyıklı, 2018). Bu cinsiyet farklılığının sebepleri arasında; hormonal ve genetik farklılıklar, menstrüal döngü gibi fizyolojik süreçler, erkeklere oranla tiroid hastalıklarının kadınlarda daha fazla görülüyor olması ve toplumda kadınların daha fazla psikolojik baskıya maruz kalıyor olmaları sayılabilir (Anber vd., 2021).

Konsantrasyon azlığı, özgüvenin azalması ve suçluluk duygusu gibi belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olan depresyonun tanısının konulabilmesi için sürecin en az iki hafta devam etmesi gerekmektedir (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011). Tanısı konulan depresyonlar farklı şiddetlerde olabilir, bunun için DSM-5-TR depresyonun sayısı, tipi ve yoğunluğuna göre depresyon şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayırır (Karamustafalıoğlu & Yumrukçal, 2011).

Depresyona eşlik eden hem fizyolojik açıdan hem de psikolojik açıdan bazı hastalıklar da mevcuttur. Bunlar arasında başlıca; kardiyovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı ve diyabet bulunmaktadır (Kafes, 2021).

Depresyon etiyolojisi genetik ve çevresel olarak ikiye sınıflandırılabilir. Beslenme, önemli çevresel faktörlerden biridir. Besin ögesi eksiklikleri depresif bozukluğa yol açabilirken; besin ögesi eksikliklerinin giderilmesi de depresif bozukluğun önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Tuğtepe & Koç, 2020). Aynı zamanda depresyonlu bireylerin depresyonu olamayan bireylere göre visseral obeziteye yakalanma olasılıkları daha yüksektir ve bu bireyler daha yüksek beden kitle indeksine (BKI) sahiptirler (Lin vd., 2013). Depresyonun, bilişsel işlev bozukluğu, obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlar gibi birçok durumla ilişkili olduğu bulunmuştur (Kurhe & Mahesh, 2015).

4. Obezite/Depresyon İlişkisinde Fizyolojik Mekanizmalar

Hem depresyon hem de obezite, önemli kişisel ve toplum sağlığı etkileri olan yaygın rahatsızlıklardır. Yapılan çalışmalar çift yönlü bir ilişkinin varlığını doğrulamaktadır; obezite uzunlamasına depresyon geliştirme riskini artırırken tam tersi, depresyon da ilerleyen süreçlerde obezite riskini artırır (Milaneschi vd., 2019a).

Obezite ve depresyonun sırasıyla fiziksel ve duygusal nitelikte ayrı sağlık sorunları olduğu bilinmesine rağmen, HPA eksenini düzensizliği, değişmiş plazma glikozu, insülin direnci, leptin direnci, proinflatuar sitokinler, azalmış nöronal beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve azalmış serotonerjik nörotransmisyon gibi bazı ortak patogenezi paylaşırlar (Kurhe & Mahesh, 2015).

Obezite ve depresyonun iki yönlü bir ilişkisi vardır, her iki durumu tek başına yaşayan bir hastanın, duygusal dengesizlik, beyin fiziksel sağlığı, hormonlar, sitokin salgılanması, iştah, diyet ve beslenme alışkanlıkları, inflamatuvar durum dahil olmak üzere ikisi arasındaki sinirsel bağlantılar nedeniyle diğerini geliştirme olasılığı daha yüksektir. Yüksek yağlı diyet tüketen bireylerde, bağırsak mikrobiyomu değişir ve sistemik inflamasyona ve ruh halinin ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin düzensizliğine yol açarak nöral sağlıklarını etkiler (Milaneschi vd., 2019b).

4.1. Diyet ve Egzersiz

Araştırmalar, depresyonun sıklıkla obezite ile birlikte ortaya çıktığını ve diyetin depresif semptomların şiddetini ve depresyon geliştirme genel riskini şekillendirmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Diyetin gıda seçimleri üzerinde derin bir fizyolojik ve biyolojik etkisi vardır, bu durum depresyon ile obezite arasındaki karmaşık ilişkiyi de etkiler.

Sebze, meyve, zeytinyağı, balık, tam tahıllar, baklagiller, kuruyemişlerin önemli miktarda tüketilmesi karakterize edilen Akdeniz diyetinin (AD) faydaları üzerine kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır. Her ne kadar herkese uyan tek bir çözüm olmasa da AD, belirli yiyeceklerin belirli miktarlarda tüketilmesinin hem zihin hem de beden üzerinde sahip olabileceği derin etkiyi göstermektedir. Araştırma çalışmaları diyet ve depresyonu birbirine bağlamaktadır ve diyetin majör depresif bozukluk (MDB) ve diğer ruh hali bozukluklarının semptomlarını ve riskini düzenleyebileceğini ileri sürmektedir. Parletta ve arkadaşları, balık yağı takviyeleri ve yemek atölyeleriyle birlikte AD benimseyen MDB'li bireylerin depresif semptomlarını önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır (Parletta vd., 2019). Ek olarak, Giugliano ve Esposito, AD'yi takip eden deneklerin obezite

riskinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgulara ek olarak, AD'ye bağlı kalan veya AD'ye geçiş yapan bireylerde plazma antioksidan seviyeleri artmış ve oksidatif stres azalmıştır (Milaneschi vd., 2019b).

Güncel literatür, obezite ve depresyonun sıklıkla birlikte ortaya çıktığını, diyet ve egzersizi kapsayan çeşitli mekanizmalarla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Diyet müdahalelerinin hem obezite hem de depresyonu olan bireyleri önemli ölçüde etkileyip etkilemediğini araştıran bir makalede obez bireyler tarafından takip edilen kalori kısıtlı diyetlerin depresif semptomlarda iyileşmelerle ilişkili olduğunu, besin takviyelerinin ise tek başına sınırlı bir önem gösterdiğini bulmuştur. Çalışma, düzenli fiziksel aktivitenin daha düşük depresyon riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Obez bireylerde diyet değişiklikleri, fiziksel aktivite veya her ikisinin bir kombinasyonu ile elde edilen kilo kaybı, öz saygının artmasına, ruh halinin iyileşmesine ve depresyon riskinin azalmasına neden olmuştur. Çalışmalar, önerilen diyetlerin ve düzenli fiziksel aktivitenin yaşam boyu benimsenmesinin, depresyon ve obezite risklerini azaltan sağlıklı bir vücut kitle indeksini korumada etkili olduğunu kanıtlamaktadır (Milaneschi vd., 2019b).

4.2. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durum, sağlık sonuçlarının önemli bir belirleyicisidir ve obezite ve depresyon gibi durumların yaygınlığında önemli bir rol oynar. Epidemiyolojik kanıtlar, daha düşük sosyoekonomik duruma sahip bireylerin hem obezite hem de depresyon yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (Milaneschi vd., 2019b).

Örneğin, diyet seçimleri sosyoekonomik durumdan güçlü bir şekilde etkilenir ve hem obezite hem de depresyon için derin etkileri olabilir. Araştırmalar, düşük sosyoekonomik durum koşullarında doğan bireylerin sağlıklı yiyecek seçeneklerine daha az erişebildiğini göstermektedir. Sosyoekonomik durum sağlık üzerindeki etkisi yaşam tarzı faktörlerine de uzanır. Sosyoekonomik durum sigara içme alışkanlıklarını, alkol tüketimini, fiziksel aktiviteyi ve vücut kitle indeksini (VKİ) şekillendirebilir. Sosyoekonomik yaşam sürecinin farklı aşamalarındaki bireyler, farklı oranlarda sigara içme, alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik ve obezite sergiler. Sosyoekonomik durum, bireylerin sağlıklarıyla ilgili yaptıkları seçimleri de etkileyebilir ve hem obezite hem de depresyonla ilişkili risk faktörlerindeki eşitsizliklere katkıda bulunabilir (McGinnis & Foege, 1993).

4.3. Cinsiyet

Erkekler ve kızlar, özellikle ergenlik döneminde belirgin depresyon örüntüleri sergilerler. Biyolojik, sosyal ve psikolojik faktörlerin karmaşık etkileşiminden etkilenirler. Kızlar, erkeklerden daha savunmasızdır ve bu savunmasızlık erken ergenlikten yetişkinliğe doğru giderek artar. Kızlar, 12 yaşına geldiklerinde erkeklerden biraz daha yüksek bir depresyon oranına sahiptir ve 18 yaşına geldiklerinde depresyon yaşama olasılıkları yaklaşık üç kat daha fazladır. Bu cinsiyet farklılığının sebebi şunlardır; kişilerarası stres faktörleri ve kadınlarda hormonal dalgalanmalar. Yayınlanan bir araştırmaya göre, ergen kızlar akranları ve aileleriyle çatışmalar gibi stres faktörlerine daha duyarlıdır. Bunun aksine yayınlanan araştırmalar, erkeklerin duygusal sıkıntıyı içselleştirme eğiliminde olduklarını ve depresif semptomlarını daha az görünür kılmak için potansiyel olarak dışsal davranışlara (örneğin madde bağımlılığı, saldırganlık) başvurabileceklerini bulmuştur (Nolen-Hoeksema & Girgus, 1994). Ergenlik dönemindeki depresyonu tespit etmek ve etkili bir şekilde tedavi etmek için cinsiyete özgü bu risk faktörlerini kabul etmek ve ele almak çok önemlidir.

Depresyondaki cinsiyet ayrımı yaşam boyu devam eder ve kadınlar erkeklere kıyasla sürekli olarak daha yüksek yaygınlık oranları gösterir. Yayınlanan bir araştırmaya göre, bu eşitsizlik genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar ve yetişkinliğe kadar devam eder (Hankin vd., 2007). Ulusal Eşlik Eden Hastalık Anketi Tekrarından elde edilen veriler, yetişkin kadınların yetişkin erkeklere kıyasla yaklaşık 1,7 ila 2 kat daha yüksek yaşam boyu majör depresif bozukluk (MDB) yaygınlığına sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Kessler vd., 2005). Bu tutarsızlık, hormonal, genetik, sosyal ve kültürel faktörlerin karmaşık bir karışımından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, her grubun benzersiz ihtiyaçlarını karşılamak için önleme ve müdahale stratejilerini uygun şekilde uyarlamak amacıyla cinsiyete dayalı farklılıkları tanımak ve ele almak zorunludur.

Kadınlarda depresyon ve yeme bozuklukları arasındaki bağlantı, vücut kitle indeksi (BKİ) için önemli çıkarımlar taşır ve potansiyel olarak obeziteye yol açar. Bir dergide yayınlanan araştırmaya göre, depresyon ve olumsuz vücut imajının kadınlarda yeme bozukluklarının (örneğin, bulimia, aşırı yeme) gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır. Duygusal sıkıntı ve düzensiz yeme davranışları tarafından yönlendirilen bu bozukluklar, BKİ'de dalgalanmalara neden olan yeme düzenlerini bozabilir. Zamanla, yeme bozukluklarıyla ilişkili düzensiz yeme davranışları kilo alımına ve obezite riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Depresyon, bir yeme bozukluğunun neden olabileceği duygusal sıkıntı tarafından daha da kötüleştirilebilir ve kendini güçlendiren bir döngü yaratabilir. Bu nedenle, kadınlarda depresyon ve yeme

bozukluklarının birlikte görülmesi, BKİ'yi olumsuz etkileyebilir ve obezite riskini artırabilir (Stice vd., 2002).

4.4. Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritim, lipid metabolizması ve vücut ağırlığı dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerin önemli düzenleyicileridir. Sirkadiyen ritim, melatonin üreten suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından ifade edilen bir "biyolojik saat geni" tarafından yönetilen 24 saatlik biyolojik saati ifade eder. Bu sirkadiyen ritimlerdeki bozulmalar, daha yüksek obezite ve depresyon riski ile ilişkilidir. Yüksek yağlı diyetler (YYD'ler), sirkadiyen ritimler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu tür diyet etkileri, iç biyolojik saatlerin senkronizasyonunu bozabilir ve potansiyel olarak lipid metabolizmasında bozukluklara yol açabilir; bu da depresyon ile değişen sirkadiyen ritim aktivitesi arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilir (Kohsaka vd., 2007).

Sirkadiyen ritimler ve vücut ağırlığı arasındaki etkileşim de iyi belgelenmiştir (Scheer vd., 2009). Araştırmalar, genellikle düzensiz uyku düzenleri veya gece vardiyasında çalışma sonucu oluşan sirkadiyen ritimlerdeki bozulmaların açlık ve tokluk hissini düzenleyen hormonlarda dengesizliklere yol açabileceğini vurgulamaktadır. Bu hormonal bozukluklar (örneğin leptin, ghrelin salınımı) sırayla yiyecek alımını etkileyerek aşırı yemeye ve kilo alımına yol açabilir. Uykusuzluk, düşük uyku kalitesi ve düzensiz uyku düzenleri gibi uyku bozuklukları hem depresyon hem de obezite için yaygın davranışsal risk faktörleridir. Bozulan uyku sirkadiyen ritimleri bozabilir, ruh hali düzenlemesi ve iştah kontrolünde yer alan nörobiyolojik süreçleri bozabilir ve her iki durumun da gelişmesine katkıda bulunabilir (Campbell vd., 2017). Sirkadiyen ritimler, HPA eksenini etkileyen nöroendokrin hormonların salınımı yoluyla ruh halinin düzenlenmesi için gereklidir.

Bir bireyin sabah veya akşam aktivitelerine yönelik tercihlerini tanımlayan kronotipler, diyet davranışları ve obezite ile ilişkilidir. Sabah kronotipleri genellikle daha yüksek bilişsel kısıtlama sergiler ve yeme alışkanlıklarını kontrol edebilirken, gece tipleri kontrolsüz yemeye daha yatkındır (Mazri vd., 2020).

Özetle, sirkadiyen ritimler lipid metabolizmasını, vücut ağırlığını ve ruh halini düzenlemede önemli bir rol oynar. Genellikle diyet, kronotip gibi faktörlerden etkilenir ve bu ritimlerdeki bozulmalar, obezite ve depresyonun gelişmesine katkıda bulunabilir.

4.5. Genetik ve Epigenetik

Obezite, güçlü bir genetik bileşene sahip karmaşık bir durumdur. Çeşitli genler, iştah düzenlemesi, metabolizma ve yağ depolaması gibi faktörleri etkileyerek obeziteye yatkınlıkta rol oynar. Obezite ile ilişkili en iyi bilinen genlerden biri yağ kütlesi ve obezite genidir. Bu gendeki yaygın varyantlar, obezite riskinin artmasıyla bağlantılıdır. Bu genetik varyantların iştahı ve gıda alımını etkilediği, bireyleri aşırı yemeye ve kilo almaya daha yatkın hale getirdiği düşünülmektedir (Frayling vd., 2007). Melanokortin 4 reseptörü (MC4R) olarak bilinen bir başka gen, enerji dengesini ve gıda alımını düzenlemede önemli bir rol oynar. MC4R genindeki mutasyonlar, şiddetli erken başlangıçlı obezitesi olan bireylerde mevcuttur (Vaisse vd., 1998).

Genetik varyantların ötesinde, epigenetik mekanizmalar da obezite riskine katkıda bulunur. Epigenetik, gen ifadesini etkileyebilen deoksiribonükleik asit (DNA) molekülünün kendisinde veya onunla ilişkili proteinlerde yapılan değişiklikleri içerir. Özellikle DNA metilasyonu obeziteyle bağlantılıdır. Araştırmalar, metabolizma ve iştah düzenlemesiyle ilgili genlerdeki DNA metilasyon desenlerindeki değişikliklerin obezite riskine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Çevresel faktörler (örneğin, diyet, toksinlere maruz kalma) bu epigenetik değişiklikleri etkileyebilir (Sayols-Baixeras vd., 2017).

Depresyon, obezite gibi, gelişimine katkıda bulunan genetik bir bileşene sahiptir. Çok sayıda genetik varyant, depresyona karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir. Serotonin taşıyıcı geni (SLC6A4), bu bağlamda en çok incelenenlerden biridir. Kısa alel gibi bu gen içindeki belirli varyantlar, özellikle strese yanıt olarak, depresyon geliştirme riskinin daha yüksek olmasıyla bağlantılıdır. Ek olarak, dopamin gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesinde rol oynayan katekol- O -metiltransferaz (COMT) geninin, bir bireyin depresyona karşı duyarlılığını etkileyen genetik varyantları vardır (Egan vd., 2003).

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları da dahil olmak üzere epigenetik modifikasyonlar da depresyonun gelişiminde rol oynar. Araştırmalar, stres tepkisi, nöroplastisite ve nörotransmitter düzenlemesiyle ilgili genlerdeki epigenetik değişikliklerin depresyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Stresli yaşam olayları ve çevresel faktörler bu epigenetik modifikasyonları tetikleyebilir, gen ifadesini değiştirebilir ve bir bireyin depresyona yatkınlığını etkileyebilir (Poulton vd., 2002).

Vücut hücrelerinin insüline etkili bir şekilde yanıt vermediği bir durum olan insülin direnci, hem obezite hem de depresyonla ilişkilidir. Genetik faktörler

insülin direncine katkıda bulunabilir ve obezite ve metabolik bozukluk riskini artırabilir. İnsülin sinyal yollarıyla ilgili genlerdeki polimorfizmler insülin direnciyle bağlantılıdır (Rung vd., 2009). Bu genetik varyantlar insülinin kan şekeri seviyelerini düzenleme yeteneğini bozarak kilo alımına ve obezite riskinin artmasına neden olabilir. Dahası, insülin direncinin ruh sağlığı üzerinde doğrudan etkisi olabilir. Çalışmalar insülin direnci ile depresyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. İnsülin direnci olan bireylerin depresyon semptomları yaşama olasılığı daha yüksektir ve bunun tersine, depresyonu olan bireylerde yeme alışkanlıklarındaki ve fiziksel aktivite seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle insülin direnci gelişebilir (Pan vd., 2012).

Hem obezite hem de depresyon genetik ve epigenetik faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenir. Bireyleri hem obeziteye hem de depresyona yatkın hale getirebilen ortak genetik varyantlar oluşabilir. İnsülin direnci, ikisi arasında kritik bir bağlantıdır çünkü her iki durumun gelişimine katkıda bulunabilir.

4.6. Hipotalamus – Hipofiz Adrenal Eksen (HPA)

Araştırmalar, duyguların obeziteye yol açan yiyecek alım davranışlarıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir (Blasco vd., 2020). Obezite salgını, son on yılda görülme sıklığında istikrarlı bir artış gösteren tek tıbbi durum değildir; depresyon oranları da artmaktadır. Depresyon, obeziteye yakalanma eğilimindeki artışla bağlantılıdır ve atipik depresyon, obeziteye yüksek eğilimle en güçlü şekilde ilişkili olan formdur. Buna neden olduğuna inanılan atipik depresyonun önemli bir ek özelliği, belirli olumlu olaylara veya uyaranlara yanıt olarak iyi ruh halindeki artıştır. Atipik depresyon yanlış bir adlandırmadır çünkü bu depresyon türü hiç de nadir değildir ve aslında diğer ruh sağlığı koşullarıyla yakın bir ilişki içindedir (Singh & Williams, 2006).

Obezite ve depresyonun iki yönlü bir ilişkisi vardır, bu durumlardan birini tek başına yaşayan bir hastanın, ikisi arasındaki sinirsel bağlantılar nedeniyle diğerini geliştirme olasılığı daha yüksektir. İştah, obezitenin gelişiminde itici bir faktördür. İştahın düzenlenmesi çok faktörlüdür ve bilişsel ve duygusal faktörler, nörotransmitterler ve mekanik uyaranlar tarafından kontrol edilir (MacLean vd., 2017).

Depresyon, birkaç faktör ve örtüşen değişkenin neden olduğu karmaşık bir durumdur ve katkıda bulunan faktörlerden biri düşük dopamin ve serotonin seviyeleridir (Belujon & Grace, 2017). Merkezi sinir sisteminde, katekolamin dopamin ödül ve motivasyon nörotransmitteri olarak görev yapar ve gıda alımını düzenlemede rol oynar. Bu nörotransmitter ayrıca periferik sinir sisteminin stres yönetiminde rol oynar ve sindirim düzenlemesine yardımcı olur (Studzinski vd.,

2009). Depresif bozuklukların neden olduğu duygusal sıkıntı, başa çıkma mekanizması olarak stres yemeğine ve gıda bağımlılığına yol açar. Şeker ve yağ açısından zengin yiyecekler oldukça lezzetlidir ve yüksek miktarda şeker ve yağ, glukokortikoid duyarlılığını düşürerek ve olumsuz duyguları azaltarak HPA stres yanıtını azaltır. Bu yiyecekleri tüketmek duygusal stresten kurtulmayı sağlar ve dopamini içeren ödül ve motivasyon yollarını güçlendirir ve obezitenin gelişimine katkıda bulunan bir yiyecek bağımlılığı yaratabilir. Yapılan çalışmada depresif kadınların zorlayıcı yemeye daha yatkın olduğunu gösterse de, depresif olarak sınıflandırılan gruplar ve kontrol arasında plazma dopamin seviyelerinde bir fark yoktur (Mills vd., 2020). Aslında, daha yüksek plazma dopamin seviyelerine sahip kadınlar duygusal yemeye pozitif korelasyon gösterirken, depresif olarak sınıflandırılan erkeklerdeki dopamin plazma seviyeleri arasındaki fark, kontrol olarak sınıflandırılan gruptan önemli ölçüde daha düşüktü (Tan vd., 2018).

Çalışmalar, YYD'nin obezite geliştirme eğilimini artırdığını ve depresyon semptomlarını şiddetlendirdiğini göstermektedir (Vagena vd., 2019). Farklı bir çalışmada, kronik YYD'nin sıçanlarda depresif benzeri davranışları artırdığını, HPA kaynaklı stres yanıtını şiddetlendirdiğini ve davranış kalıplarını değiştiren mezolimbik dopamin fonksiyonunu azalttığını göstermektedir (Fulton vd., 2022). Batı diyetinde yaygın olan doymuş yağlar, leptin ile insülin sinyallemesinin düzensizliğini teşvik ederek depresif semptomları belirginleştiren metabolik kontrol üzerinde tahribata yol açar. Buna karşılık, doymamış ve tekli doymamış yağlardan (örneğin zeytinyağındaki oleat, omega-3) oluşan Akdeniz diyeti, farelerde inflamasyonu, hiperfajiyi ve depresyon benzeri semptomları azaltır. Çoklu doymamış bir asidin (PUFA) omega-3 formu, inflamasyonu, ruh halini ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği için faydalı bir yağın tanımına örnektir. Omega-3 alımındaki artış, plazmadaki C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α seviyelerini düşürerek inflamasyonu azaltır (Fulton vd., 2022).

Nöroinflamasyon, obezite ve depresyon ilişkisinde önemli bir mekanizmadır. Özellikle HPA'nın sitokin aktivasyonunun neden olduğu hipotalamik inflamasyon temel etken olarak kabul edilir. Sitokinler ayrıca karaciğerden akut enfeksiyon ve inflamasyonun bir belirtisi olan CRP'nin salınımını da uyarır. CRP, inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan majör depresif bozukluk (MDD) için potansiyel bir biyobelirteçtir. YYD, mikroglial aktivasyonla beraber insülin salgılanmasına yol açan β -pankreas hücrelerini etkiler ve obeziteyle ilişkili hiperinsülinemiye katkıda bulunur. Glukoz tüketimi, beyindeki ödül yollarını uyarmak ve olumsuz duyguları yatıştırmak için kullanılabilmesine rağmen, bu etki kısa vadede işe yarar. Aşırı glukozun kronik alımı, mikroglial hücrelerin

aktive edilmesinde ve inflamasyonun artmasında temel faktördür (Fulton vd., 2022).

Bu yanıtı yönlendiren mikrogliya, propiomelanokortin (POMC) ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) nöronlarını barındıran hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (ARC) en aktiftir. ARC'deki mikrogliya aktivitesi POMC nöronlarının yıkımına ve iştah kontrolünün kaybına ve artan gıda alımına yol açar (Gao vd., 2017). Lipopolisakkaritin (LPS) nörolojik davranış üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, sağlıklı yetişkin erkek farelere LPS enjekte edilmesiyle IL-6 ve TNF- α 'da artışa ve ardından ruh halinde doza bağlı bir azalmaya yol açtığı görülmüştür. Grigoleit'in çalışması, LPS'lerin merkezi sinir sistemi (CNS) boyunca yankılanmasının, sinirsel inflamasyon, obezite ve depresyon arasındaki bağlantıyı desteklediğini göstermiştir (Grigoleit vd., 2011).

5. Sonuç

Obezite ve depresyon dünya çapında pek çok insanı etkileyen küresel sağlık sorunlarıdır. İlk bakıldığında bu iki hastalık birbirinden bağımsız gibi görünse de ortak fizyolojik mekanizmalar ile birbiriyle bağlantılıdır.

Dengeli diyetler ve düzenli fiziksel aktivitenin yaşam boyu benimsenmesinin, depresyon ve obezite risklerini azaltmakta ve sağlıklı bir vücut kitle indeksini (BKİ) korumada etkili bir mekanizmadır. Sirkadiyen ritimdeki bozulmalar ise daha yüksek obezite ve depresyon riski ile ilişkilidir. İnsülin direnci, iki hastalık içinde genetik bir varyant özelliği taşıyabilmekte olup hem obezite hem de depresyon genetik ve epigenetik faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenebilmektedir. Diğer bir ortak mekanizma ise hipotalamus – hipofiz adrenal eksenindeki stres yanıtıdır, bu yanıt hem obezite hem depresyon gelişme riskini artırmaktadır.

Hem bu mekanizmalar hem de başka ortak mekanizmalar üzerinde daha çok araştırma ve çalışma yapılarak konunun aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Akkuş, K. (2017). Obezitenin yetişkin bağlanma stilleri, duygudurum belirtileri ve üstbilişsel faktörler açısından Incelenmesi [M.Psych.]. <https://www.proquest.com/pqdtglobal/docview/2968775880/abstract/175EA03592BF4530PQ/2>
- Anber, T., Akar, T., & Altun, F. (2021). Depresyon ve Toplum Ruh Sağlığı. Turkey Health Literacy Journal, 2(2), Article 2.
- Aydemir, A. (2010). Çocuk ve Ergenlerde Obezite, Depresyon ve Aleksitimi Düzeyleri Arasındaki İlişki: İstanbul Örneği [M.Psych.]. <https://www.proquest.com/pqdtglobal/docview/3086284268/abstract/175EA03592BF4530PQ/1>
- Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. International Journal of Neuropsychopharmacology, 20(12), 1036-1046. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>
- Berberoğlu, Z., & Hocaoglu, C. (2021). Küresel Sağlık Sorunu ‘Obezite’: Güncel Bir Gözden Geçirme. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(3), 543-552. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.886473>
- Bıyıklı, E. T. (2018). Postpartum Depresyon ve Beslenme. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 27(2), Article 2.
- Blasco, B. V., García-Jiménez, J., Bodoano, I., & Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. Psychiatry Investigation, 17(8), 715-724. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099>
- Campbell, P. D., Miller, A. M., & Woesner, M. E. (2017). Bright Light Therapy: Seasonal Affective Disorder and Beyond. The Einstein journal of biology and medicine : EJBM, 32, E13-E25.
- Çetintaş, M. (2018). Depresif fazla kilolu ve obez kadınların diyet tedavisi sonucunda psikolojik durumlarının değerlendirilmesi [masterThesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/89507>
- Dallar, Y., Erdeve, Ş. S., Çakır, İ., & Köstü, M. (2006). Obezite, çocuklarda depresyon ve özgüven eksikliğine neden oluyor mu. Gülhane Tıp Dergisi, 48(1), 1-3.
- Demirbaş, E. N. (2021). OBEZ Siçanlarda Aralıklı Beslemenin Depresyon Üzerine Etkisi [M.S.]. <https://www.proquest.com/docview/2925387028/abstract/ACA1AEF0F895449APQ/1>
- Durmuşçelebi, E., & Akman, M. (2021). Obezite ile Depresyon ve Benlik Saygısı Durumunun İlişkisinin Değerlendirilmesi. OPUS International Journal of

- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112(2), 257-269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Mermi, O. (2018). Obezite ve psikiyatri. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 54-60.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(1), 18-35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>
- Gao, Y., Bielohuby, M., Fleming, T., Grabner, G. F., Foppen, E., Bernhard, W., Guzmán-Ruiz, M., Layritz, C., Legutko, B., Zinser, E., García-Cáceres, C., Buijs, R. M., Woods, S. C., Kalsbeek, A., Seeley, R. J., Nawroth, P. P., Bidlingmaier, M., Tschöp, M. H., & Yi, C.-X. (2017). Dietary sugars, not lipids, drive hypothalamic inflammation. *Molecular Metabolism*, 6(8), 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.008>
- Grigoleit, J.-S., Kullmann, J. S., Wolf, O. T., Hammes, F., Wegner, A., Jablonowski, S., Engler, H., Gizewski, E., Oberbeck, R., & Schedlowski, M. (2011). Dose-Dependent Effects of Endotoxin on Neurobehavioral Functions in Humans. *PLoS ONE*, 6(12), e28330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028330>
- Çakmur, H., & Güneş, Ü. B. (2018). Poliklinik başvurularında obezite ve depresyon ilişkisinin incelenmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 22(2), 58-65.
- Hankin, B. L., Mermelstein, R., & Roesch, L. (2007). Sex Differences in Adolescent Depression: Stress Exposure and Reactivity Models. *Child Development*, 78(1), 279-295. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.00997.x>
- Kafes, A. Y. (2021). Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Üzerine Bir Bakış. *Humanistic Perspective*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.47793/hp.867111>
- Karamustafalıoğlu, O., & Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. 45(2).

- Kayar, H., & Utku, S. (2013). Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(2), Article 2.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Koç, A., & Şahin, Z. (2018). Deney Hayvanlarında Depresyon Çalışmaları. İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi, 3(1), Article 1.
- Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., & Bass, J. (2007). High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell metabolism*, 6(5), 414-421.
- Kurhe, Y., & Mahesh, R. (2015). Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian Journal of Psychiatry*, 17, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.07.007>
- Lin, K. P., Liang, T. L., Liao, I. C., & Tsay, S. L. (2013). Associations Among Depression, Obesity, and Metabolic Syndrome in Young Adult Females. *Biological Research For Nursing*. <https://doi.org/10.1177/1099800413500138>
- MacLean, P. S., Blundell, J. E., Mennella, J. A., & Batterham, R. L. (2017). Biological control of appetite: A daunting complexity. *Obesity*, 25(S1), S8-S16. <https://doi.org/10.1002/oby.21771>
- Mazri, F. H., Manaf, Z. A., Shahar, S., & Mat Ludin, A. F. (2020). The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010068>
- McGinnis, J. M., & Foege, W. H. (1993). Actual Causes of Death in the United States. *JAMA*, 270(18), 2207-2212. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510180077038>
- Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C., & Penninx, B. W. (2019a). Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 18-33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
- Milaneschi, Y., Simmons, W. K., van Rossum, E. F. C., & Penninx, B. W. (2019b). Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 18-33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>

- Mills, J. G., Thomas, S. J., Larkin, T. A., & Deng, C. (2020). Overeating and food addiction in Major Depressive Disorder: Links to peripheral dopamine. *Appetite*, 148, 104586. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104586>
- Nolen-Hoeksema, S., & Girgus, J. S. (1994). The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychological Bulletin*, 115(3), 424-443. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.115.3.424>
- Oğuz, D. (2022). Eser elementlerin obezite ve framingham risk skoru üzerine etkisinin incelenmesi. <https://hdl.handle.net/20.500.12452/9163>
- Özgür, G., Gümüş, A. B., & Palaz, C. (2008). Obez bireylerin depresif belirti düzeylerinin ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 77-85.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 35(5), 1171-1180. <https://doi.org/10.2337/dc11-2055>
- Parletta, N., Zarnowiecki, D., Cho, J., Wilson, A., Bogomolova, S., Villani, A., Itsiopoulos, C., Niyonsenga, T., Blunden, S., Meyer, B., Segal, L., Baune, B. T., & O'Dea, K. (2019). A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional Neuroscience*, 22(7), 474-487. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1411320>
- Pootheri, A., Lopez, W. M., & Saraswathy, R. (2024). A case-control study on asthma and obese patients: Influence of lifestyle patterns, serum trace elements, heavy metals, and total antioxidants. *Heliyon*, 10(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29270>
- Poulton, R., Caspi, A., Milne, B. J., Thomson, W. M., Taylor, A., Sears, M. R., & Moffitt, T. E. (2002). Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: A life-course study. *Lancet*, 360(9346), 1640-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11602-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11602-3)
- Rung, J., Cauchi, S., Albrechtsen, A., Shen, L., Rocheleau, G., Cavalcanti-Proença, C., Bacot, F., Balkau, B., Belisle, A., Borch-Johnsen, K., Charpentier, G., Dina, C., Durand, E., Elliott, P., Hadjadj, S., Järvelin, M.-R., Laitinen, J., Lauritzen, T., Marre, M., ... Sladek, R. (2009). Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature Genetics*, 41(10), 1110-1115. <https://doi.org/10.1038/ng.443>
- Sayols-Baixeras, S., Subirana, I., Fernández-Sanlés, A., Sentí, M., Lluís-Ganella, C., Marrugat, J., & Elosua, R. (2017). DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15592294.2017.1363951>

- Scheer, F. A. J. L., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11), 4453-4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>
- Schweizer, M. C., Henniger, M. S. H., & Sillaber, I. (2009). Chronic Mild Stress (CMS) in Mice: Of Anhedonia, 'Anomalous Anxiolysis' and Activity. *PLoS ONE*, 4(1), e4326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004326>
- Singh, T., & Williams, K. (2006). Atypical Depression. *Psychiatry (Edgmont)*, 3(4), 33-39.
- Stice, E., Presnell, K., & Spangler, D. (2002). Risk factors for binge eating onset in adolescent girls: A 2-year prospective investigation. *Health Psychology*, 21(2), 131-138. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.21.2.131>
- Studzinski, C. M., Li, F., Bruce-Keller, A. J., Fernandez-Kim, S. O., Le, Z., Weidner, A. M., Markesbery, W. R., Murphy, M. P., & Keller, J. N. (2009). Effects of short-term Western diet on cerebral oxidative stress and diabetes related factors in APP $\times$ PS1 knock-in mice. *Journal of neurochemistry*, 108(4), 860-866. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05798.x>
- Tan, B. L., Norhaizan, M. E., & Liew, W.-P.-P. (2018). Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1), 9719584. <https://doi.org/10.1155/2018/9719584>
- Tekin, T., & Ayaz, A. (2020). L-Karnitin Depresyon Üzerinde Etkili Midir? Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.602903>
- Tuğtepe, Ş. Z., & Koç, B. (2020). Depresyonun Önlenmesi ve Tedavisinde Demir, Çinko, Bakır ve Magnezyumun Rolü. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 9(1), 101-108. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2019-70103>
- Ünal, Ş., Sevinçer, G. M., & Maner, A. F. (2019). Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Geri Alımının; Gece Yeme, Duygusal Yeme, Yeme Endişesi, Depresyon ve Demografik Özellikler Tarafından Yordanması. <http://acikerisim.gelisim.edu.tr/xmlui/handle/11363/1505>
- Vagena, E., Ryu, J. K., Baeza-Raja, B., Walsh, N. M., Syme, C., Day, J. P., Houslay, M. D., & Baillie, G. S. (2019). A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0470-1>
- Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics*, 20(2), 113-114. <https://doi.org/10.1038/2407>

BÖLÜM 16

Transradial Koroner Anjiyografi Sonrası Gelişen Radial Arter Oklüzyonuna Yaklaşım

Nesligül Yıldırım¹ &
Umutalp Yıldırım²

¹ Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

² Stj. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş

Koroner kalp hastalığı ve inmeyi kapsayan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), küresel olarak beş yüz milyondan fazla insanı etkileyen en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (1). Bu durum Türkiye için de benzerdir. Zira Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye’de 2023 yılında ölüm nedenleri arasında %33,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları başı çekmektedir. Bu veriler detaylandırıldığında dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümlerin %42,4’ünün iskemik kalp hastalıkları, %24,1’inin diğer kalp hastalıkları, %18,6’sının serebrovasküler hastalıklar kaynaklı olduğu rapor edilmiştir (2). Bu durum, iskemik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde altın standart yöntem olarak kullanılan invaziv koroner anjiyografi (KAG) ve perkütan koroner girişimlerin (PKG) önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Transradial erişimin avantaj ve dezavantajları

KAG ve PKG, femoral, brakial ve radial arterler yoluyla uygulanabilen invaziv işlemlerdir (3). Uzun yıllardır femoral arter yolu tercih edilmekle birlikte son yıllarda gerek tanısal gerekse girişimsel kardiyovasküler prosedürler için transradial erişim (TRE) tüm dünyada giderek artan oranlarda kullanılır hale gelmiştir (4). Bunda özellikle TRE ya da transfemoral KAG ve-veya PKG uygulanan akut koroner sendromlu (AKS) hastaların klinik verilerinin karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarının etkili olduğu da söylenebilir. Zira tüm nedenlere bağlı mortalite, vasküler komplikasyonlar ve majör kanama olaylarını azaltmada TRE’nin transfemoral yaklaşımdan daha üstün olduğu gösterilmiştir (5). 2023 yılında yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği Akut Koroner Sendrom Tedavi Kılavuzu’nda antiagregan ajanların AKS tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olduğu ve fakat bu ajanların invaziv stratejiler sırasında vasküler girişim yeriyle alakalı kanama riskini artırabilecekleri belirtilmiş; TRE’nin giriş yerindeki kanamaları azalttığı ve bu durumun önemli klinik faydalar sağladığı vurgulanmıştır. Kılavuz, teknik sebepler ya da hastanın hemodinamik durumu gibi özel durumlar dışında tüm AKS hastalarında, PKG uygulansın ya da uygulanmasın, TRE’nin tercih edilmesini sınıf I kanıt düzeyi A olarak önermiştir (6). Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin güncel miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu’nda da TRE’nin tanısal KAG ve PKG için standart bir yaklaşım şeklinde sınıf I ve kanıt düzeyi A olarak önerildiği görülmektedir (7).

TRE, girişim yerinde kanama riskinin az olmasının yanında vasküler komplikasyon ve lokal sinir yaralanması riskinin düşük olması, özellikle erken mobilizasyon bağlamında hasta konforunu öne çıkarması yönlerinden de avantaj

sağlamaktadır. Radial arterin yüzeysel seyretmesi, kompresyonunu kolaylaştırarak erken ve tam hemostaz kontrolü imkanı sunmaktadır. Keza alt ekstremitelerde ciddi arterial hastalığı olanlarda da transfemoral yaklaşıma kıyasla girişimsel kardiyologların elini kolaylaştıracağı muhakkaktır (3). Derin ve yüzeysel palmar arkusların varlığı nedeniyle, radial arter genelde ulnar kollateral beslenmeye sahiptir. Elin bu dual kanlanması hasebiyle TRE sonucu radial arter oklüzyonu (RAO) gelişmesi halinde elin kanlanmasının bozulması ihtimali genel itibarla düşüktür (8-9).

Ne var ki TRE'nin dezavantajlı olduğu durumlar da söz konusudur. Bunların başında operatör ve kateter laboratuvar ekibinin tecrübesi yer almaktadır. Zira işlem esnasında radial arteri kanüle etmede yaşanan zorluklar, spazm riskinin yüksek olması, damar tortuositesi, üst ekstremitelerde arterlerdeki anatomik varyasyonlar ve kateterlerin subklavyen arterden asendan aortaya ilerletilmesindeki güçlükler, TRE tekniğinde bir öğrenme eğrisinin başarılmamasını gerektirmektedir (10,11). Diğer vasküler girişimsel prosedürlere benzer şekilde TRE'de de hematoma, psödoanevrizma, arteriovenöz fistül, lokal enfeksiyon, arter diseksiyonu, postprosedürel ağrı gibi komplikasyon riskleri bulunmaktadır (8,11). Öte yandan radial arterin, brakiyal ve femoral arterlere kıyasla daha küçük çaplarda olması, ponksiyonunu zorlaştırmakta ve kateterin ilerletilmesi sırasında spazm riskini ön plana çıkarmaktadır (10). TRE'nin en sık görülen komplikasyonu ise RAO'dur (8,9).

Radial arter oklüzyonu insidansı ve patogenezi

RAO insidansı konusunda literatürde farklı sonuçlar bulunmasına rağmen, 2024 yılında yayımlanan çok merkezli, prospektif ve açık etiketli bir çalışmada Avrupa popülasyonunda TRE ile KAG ya da PKG uygulanan 1357 hastada işlemten 24 saat sonra ultrasonografi ile RAO araştırılmış; KAG uygulanan hastaların %10,6'sında, PKG uygulanan hastaların ise %6,2'sinde olmak üzere genel çalışma popülasyonunun %9,5'unda RAO geliştiği tespit edilmiştir (12).

RAO patogenezinde suçlanan temel mekanizma endotelial hasardır. Özellikle radial artere kılıf yerleştirilmesinin ve ayrıca kateter yerleşimi ve manüplasyonlarının endotelial hasar ve kan akışındaki azalmayla birlikte koagülasyon kaskadını tetikleyerek radial arterde lokal trombus oluşumuna sebebiyet verdiği ileri sürülmektedir (8,9).

Burada şu hususun vurgulanmasında yarar vardır: TRE sonrası radial arter oklüzyonu, girişimden hemen sonra akut arteriyal tromboza bağlı olabileceği gibi kronik süreçte tromboz ya da ilerleyici intima-medya kalınlaşması suretiyle de

gelişebilmektedir (13). Nitekim ilişkili mekanizmaları optik koherens tomografi ile irdeleyen bir çalışmada TRE uygulanan hastaların önemli bir kısmında radial arterde akut hasar olduğu, damar lümenini daraltan intimal kalınlaşma geliştiği ve bu durumun ilk kez TRE uygulanan hastalara kıyasla, tekrarlanan TRE vakalarında daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca transradial PKG sonrası erken dönemde radial arterlerin %67'sinde intimal yırtık; %36'sında medial diseksiyon geliştiği bulunmuştur (14). TRE ile koroner intravasküler ultrasonografi yapılan hastalar üzerinde yürütülen bir başka çalışmada ise işlem sonrası radial arter intravasküler ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve özellikle distal radial arterde intima-medya kalınlığının arttığı saptanmıştır (15). Bu bağlamda gerek prosedürden hemen sonra gerekse ilerleyen süreçte RAO gelişimini araştıran PROPHET-II randomize çalışmasının RAO sıklığına dair sonuçlarına değinmekte yarar vardır: TRE ile diagnostik KAG yapılan 3000 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, işlemden 24 saat ve 30 gün sonra pletismografi yöntemiyle bakılan RAO sıklığı sırasıyla %5-12 ve %1,8-7 olarak tespit edilmiştir (16).

Radial arter oklüzyonu için predispozan faktörler

Hasta ya da prosedürle ilişkili durum, RAO gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Literatürde hastayla ilişkili risk faktörleri hususunda farklı değerlendirmeler yapıldığı görülmektedir. Diyabet, sigara, dislipidemi, periferik arter hastalığı, çok damar KVH ve kronik böbrek hastalığının değiştirilebilir risk faktörleri; etnik köken (Güney Asya kökenli), kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, ileri yaş, radial arter çapının küçük olması ve mükerrer ipsilateral radial arter girişimleri ise değiştirilemeyen risk faktörleri olarak kabul edildiği yayınlar mevcuttur (12,13). Diğer yandan 2024 yılında yayımlanan, Avrupa popülasyonunda TRE ile KAG ya da PKG uygulanan hastalarda RAO insidansı ve prognostik faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif ve açık etiketli çalışmada hasta ile ilişkili prognostik faktörlerden sadece kadın cinsiyetin bağımsız olarak RAO riskini artırdığı gösterilmiştir (12). Transradial KAG ya da PKG uygulanan 2004 hastanın dahil edildiği proRadial Çalışması'nda ise hastaya ait risk faktörlerinden RAO gelişiminin en önemli belirleyicilerinin kadın cinsiyet ve aktif sigara içiciliği olduğu bildirilmiştir. Çalışmada bu sonuçları açıklamaya yönelik ileri sürülen temel patomekanik hipotez, sigara içiciliğinin vazospazmı tetikleyebileceği, kadın cinsiyette ise erkek cinsiyete kıyasla radial arter çapının daha küçük olması ve dolayısıyla radial kılıfın mekanik vasküler hasar yapma riskinin daha yüksek olmasıdır (17).

Bununla birlikte literatürde TRE prosedürü ile ilgili birtakım faktörlerin RAO gelişiminin bağımsız prediktörü olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bunlar içerisinde radial arter kılıf özelliklerinin son derece önemli olduğu görülmektedir. Zira radial arter çapı ile kılıf çapı arasındaki uyumsuzluk, vasküler hasar meydana getirerek protrombotik bir ortam

yaratmaktadır (17). Nitekim RAO sıklığı, radial arter çapı/eksternal kılıf çapı >1 olan hastalarda %4 iken, bu oran ≤ 1 olunca %13 olarak saptanmıştır (18). Uhlemann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 5F sistemi ile tedavi edilen hastalarda RAO görülme sıklığı %13,7 iken 6F sistemi ile tedavi edilen grupta %30,5 olarak bulunmuştur (19). Bununla beraber hidrofilik yapıdaki kılıfların da RAO riskini azaltacağı bildirilmiştir (9).

RAO açısından predispozisyona yol açan prosedürle ilgili diğer faktörler arasında antikoagülasyon yer almaktadır. Gerek postprosedüral erken gerekse ilerleyen dönemde RAO gelişiminde protrombotik ortam önem arz ettiğinden, konu ile ilgili yapılan çalışmalarda işlem sırasında antikoagülan tedavi uygulamalarının RAO üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Spirit of Artemis Çalışması'nda TRE ile KAG yapılan hastalarda yüksek doz heparin (100IU/kg) ile standart doz heparin (50 IU/kg) uygulamaları karşılaştırılmış; yüksek doz heparin alanlarda KAG sonrası 10 gün içerisinde RAO gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir (20). TRE ile PKG uygulanan hastalarda işlem sırasında bivaluridin ve anfraksiyone heparin uygulamaları karşılaştırılmış; bivaluridin alan hastalarda işlem sonrası optik koherans tomografi ile değerlendirilen radial arter tombozu olgularının istatistiksel anlamlı olacak ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda TRE ile PKG uygulanan hastalarda radial arter trombozunu önlemeye yönelik anfraksiyone heparin uygulamasının daha etkili bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (21).

TRE sonrası hemostaz da radial arter açıklığının sağlanması için prosedürle ilişkili diğer bir önemli belirleyicidir. Zira hemostazın sağlanabilmesi adına yapılan radial arter kompresyonunun, kan akışını keserek trombüs oluşumuna sebebiyet verebileceği ileri sürülmektedir (22). PROPHET, RACOMAP gibi birçok çalışmada geleneksel hemostaza (parmaklarla radial arter kompresyonu) kıyasla bir cihaz yardımıyla radial arter açıklığını sağlayacak şekilde patent hemostaz uygulamasının RAO'yu önleyebileceği gösterilmiştir (9).

TRE sonrası RAO gelişimini tetikleyebilecek prosedürle ilişkili diğer faktörler arasında TRE ile yapılan KAG ya da PKG süresinin uzun olması, radial arter spazmı, tekrarlayan transradial kanülasyonlar, prosedür sonrası ağrı ve giriş yerinde hematoma oluşumu ile işlem sonrası kompresyon süresinin uzun olması da sayılmıştır (9,13).

Radial arter oklüzyonu tedavisi

RAO, genelde subklinik bir durum olduğundan geçmiş yıllarda sadece el iskemisi gelişen hastaların tedavi edilmesi önerilmiştir. Ne var ki radial arterin

gelecekte koroner arter bypass grefti olarak ya da diyaliz için veya yeniden koroner kateterizasyon amacıyla kullanılabilme ihtimali, son yıllarda el iskemisiyle seyretmeyen semptomatik ya da asemptomatik RAO'nun tedavisi konusunu gündeme taşımıştır (8,13,22,23). Bu hususta halihazırda genel kabul görmüş bir tedavi algoritması bulunmamakla birlikte; tedavi seçenekleri taburculuk öncesi çok erken dönemde saptanan RAO'lu olgular açısından ipsilateral ulnar arter kompresyonu ve persistan vakalar içinse antiagregan ve antikoagülan ajanları içeren medikal tedavi rejimleri ile girişimsel tedavi yöntemleri üzerine yoğunlaşmaktadır (8,13).

TRE sonrası gelişen ve fakat el iskemisine yol açmayan RAO'lu hastalar ile yürütülen çalışmalarda, semptomatik olgulara antikoagülan tedavi uygulanırken; asemptomatik olanlara antikoagülan tedavi verilmemiştir. Farklı çalışmalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin (enoksaparin, tinzaparin), fondaparinux, rivaroksaban, apiksaban, vitamin K antagonistleri ve alprostadil olmak üzere farklı antikoagülanlar 1 hafta ile 3 ay arasında değişen sürelerde kullanılmış ve radial arter açıklığı değerlendirilmiştir (13). Her ne kadar randomize çalışma sayısı sınırlı olsa da ve mevcut çalışmaların birçoğu tek merkezde yürütülmüş bulunsada çıkan sonuçlar ışığında antikoagülan kullanımının radial arterin parsiyel veya total rekanalizasyonunda önemli bir rol oynadığı yorumunu yapmak mümkündür.

RAO tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler: trombüs aspirasyonu, balon anjiyoplasti (balon anjiyoplasti beraberinde intratrombüs absiksimab infüzyonu ya da mikrokater yardımıyla işlem sonrası ürokinaz uygulanması yapılabilir), kılıfsız kateter ile noktalama tekniği ve cerrahi embolektomidir. Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar, randomize olmayıp, vaka takdimi, vaka kontrolleri ve gözlemsel kohortlar ile sınırlıdır (13). Mevcut yayınların bir kısmında girişimsel işlemin, medikal tedaviye rağmen girişim yerinde sebat eden ve günlük aktiviteleri kısıtlayan ağrı, yanma, uyuşma gibi şikayetleri olan hastalarda uygulandığı belirtilmiştir (24,25). Bazı çalışmalarda girişimsel işleme bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediği bildirilse de diğer bir kısmında minör kanama, hematoma, radial arter perforasyonu, radial arter diseksiyonu geliştiği rapor edilmiştir (13). Bu bağlamda el iskemisinin eşlik etmediği RAO hastalarında girişimsel işleme bağlı advers olay riski ile radial arter açıklığı sağlanması arasında nasıl bir kar-zarar dengesi kurulacağı hususunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, et al. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clin Ther* 2023; 45(11): 1087-91.
2. Türkiye İstatistik Kurumu Sağlık İstatistikleri Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2023-53709> adresinden 02.03.2025 tarihinde erişilmiştir.
3. Gönlü S. Transradial Approach in Coronary Angiography from Past to Present. *Artuklu IJ Health Sci* 2023; 3(1): 88-92.
4. Nadir A, Uluganyan M. The Treatment Role of Anti-aggregants and Anti-coagulants in Radial Artery Occlusion after Transradial Coronary Angiography. *Bezmialem Science* 2023; 11(3): 315-20.
5. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267–315.
6. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44: 3720–826.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
8. Tsigkas G, Papanikolaou A, Apostolos A, et al. Preventing and Managing Radial Artery Occlusion following Transradial Procedures: Strategies and Considerations. *J. Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10: 283. <https://doi.org/10.3390/jcdd10070283>.
9. Avdikos G, Karatasakis A, Tsoumeleas A, et al. Radial artery occlusion after transradial coronary catheterization. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(3): 305-16.
10. Kış M, Duygu H. Koroner Anjiyografide Transradial Yaklaşım. *Acta Medica Nicomedia* 2021; 4(1): 22-8.
11. Lotan C, Hasin Y, Mosseri M, et al. Transradial approach for coronary angiography and angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 76: 164-7.
12. Didagelos M, Pagiantza A, Papazoglou AS, et al. Incidence and Prognostic Factors of Radial Artery Occlusion in Transradial Coronary Catheterization. *J Clin Med* 2024; 13(11): 3276.
13. Didagelos M, Afendoulis D, Pagiantza A, et al. Treatment of Radial Artery Occlusion after Transradial Coronary Catheterization: A Review of the Literature and Proposed Treatment Algorithm. *Hellenic J Cardiol* 2025 Feb 3;S1109-9666(25)00008-9.
14. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. Assessment of acute injuries and chronic intimal thickening of the radial artery after transradial coronary intervention by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2010; 31(13): 1608-15.

15. Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(7): 1109-14.
16. Pancholy SB, Bernat I, Bertrand OF, et al. Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization: The PROPHET-II Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(19): 1992-9.
17. Schlosser J, Herrmann L, Böhme T, et al. Incidence and predictors of radial artery occlusion following transradial coronary angiography: the proRadial trial. *Clin Res Cardiol* 2022; 112 (9): 1175–85.
18. Saito S, Ikei H, Hosokawa G, et al. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46: 173-8.
19. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Mende M, et al. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 36-43.
20. Hahalis GN, Leopoulou M, Tsigkas G, et al. Multicenter Randomized Evaluation of High Versus Standart Heparin Dose on Incident Radial Arterial Occlusion After Transradial Coronary Angiography. The Spirit of Artemis Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(22): 2241-50.
21. Liu Z, Wang G, Niu D, et al. Bivaluridin vs. Heparin on Radial Artery Thrombosis during Transradial Coronary Intervention: An Optical Coherence Tomography Study. *J Interv Cardiol* 2020; 2020: 7905021.
22. Kotowycz MA, Dzavik V. Radial Artery Patency After Transradial Catheterization. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 127-33.
23. Ay EK. Koroner Anjiyografi Uygulanan Hastalarda Radial Arter Tromboz Komplikasyonu Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri. Tıpta uzmanlık tezi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, 2018.
24. Yılmaz M, Sönmez S, İnce İ, et al. Use of Embolectomy With Local Anesthesia for Anticoagulation Failure in Radial Artery Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020; 25(6): 556-63.
25. Lin Y, Bei W, Liu H, et al. Retrograde recanalization of radial artery occlusion *via* the distal transradial artery: A single-center experience. *Front Cardiovasc Med* 2022 Sep 23; 9: 985092.

BÖLÜM 17

Hemşirelikte Stratejik Düşünme

Ayşe Sarı¹

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi, Onkoloji Merkezi, Sivas, ORCID No: 0000-0003-0621-4838

1.GİRİŞ

Stratejik düşünme, bir organizasyonun veya bireyin gelişimini şekillendirmek için olaylara geniş bir perspektiften bakılmasını sağlayan, yaratıcılık ve analitik olarak birleştirici bir zihinsel süreçtir (Mintzberg, 1994). Bu süreç; mevcut durum, geçmişte öğrenilen hizmetler ve geleceğe yönelik olasılıkların dikkate alınarak stratejiler geliştirmesini sağlamakta ve karar alma aşamalarında daha ayrıntılı ve bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır (Liedtka, 1998).

Yöneticilerin düşünme biçimlerinin belirsiz olduğu günümüz koşullarında; kişilerin problemleri nasıl belirledikleri, stratejik sorunları nasıl taradıkları, anlamlandırdıkları, yorumladıkları ve karara dönüştürdükleri yönetsel süreçleri ciddi şekilde etkilemektedir (Yıldırım, 2023). Stratejik düşünme, stratejik karar verme ve sorun çözmek için ön koşul olarak görülmektedir (Bonn, 2005). Stratejik düşünme sürecinde öncelikle durum analizi yapılır ve bu doğrultuda hedefler belirlenir, belirlenen hedeflere yönelik strateji geliştirilir, karar alınır ve planlama yapılarak uygulama gerçekleştirilmektedir. Uygulama sonrası sonuçlar değerlendirilir ve gerekliyse iyileştirme yapılır (Karğın ve ark., 2012; Zierock ve ark., 2023).

Bu bağlamda stratejik düşünme, planlanacak ve organize edilecek sistemlerin başarılarını planlama ve daha iyi kararlar alma kapasitelerini artıracak bir beceri olarak görülmektedir. Bu düşünce tarzının temel faydası uzun vadeli bakış açısı kazandırarak, gelecekte olası senaryoların değerlendirilmesi ve plan yapılmasını sağlamaktır (Bayar, 2015).

Diğer taraftan stratejik düşünme, bütün işletmelerde olduğu gibi sağlık sektöründe de kritik bir öneme sahiptir. Sağlık hizmetlerinin sunumunda stratejik düşünme; modern sağlık sisteminin karmaşıklığını giderme, kaynakları etkin bir şekilde kullanma ve sürekli olarak yüksek kaliteli bakım sunma ve sürdürülebilir bir sağlık sistemi oluşturmak için hayati öneme sahiptir. Aynı zamanda stratejik düşünme, karar alma süreçlerini optimize ederek uzun vadeli hedeflere ulaşmada bir yol haritası sağlamaktadır (Berwick, 2009; Ginter ve ark., 2018).

Stratejik düşünme sürecinde, sağlık bakım ve onarımına ilişkin mevcut durum analizi yapılır, güçlü ve zayıf yönler belirlenir ve devam eden sürece ilişkin olasılıklar değerlendirilmektedir. Sağlıkta stratejik düşünmenin temel özelliği hasta merkezli yaklaşımdır ve hastaların beklentileri ve görüşlerinin dinlenmesi ve bunlara yönelik stratejiler geliştirilmesidir. Bu stratejilerin kapsamında; yeni tedavi teknolojileriyle uyumlu ve dijital sağlık sistemlerinin sağlık hizmetlerine entegre edildiği, rekabetçi, sonuçlara dayalı olarak sağlık

hizmetlerinin yeniden yapılandırıldığı, daha az maliyetle etkili ve verimli sağlık hizmeti sunmak hedeflenmektedir (Kaplan & Harris- Salamone, 2009).

Literatür incelendiğinde, sağlık hizmetlerinin sunumunda büyük rolü olan hemşirelikte stratejik düşünme ve stratejik yönetim ile ilgili çok az çalışma olduğu görülmektedir. Stratejik düşünme, stratejik yönetimin zihinsel alt yapısını oluşturmakla birlikte hemşirelik alanında yeterince konuşulmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda da yazarların, stratejik yönetim içinde hemşirelik mesleğinin faaliyetlerini çok az ele aldıkları ve bu konuyu yeterince irdelemedikleri görülmektedir. Bununla beraber makale yazarlarının çoğunun hemşirelik mesleğine mensup profesyoneller olmadığı dikkati çekmektedir (Kara, 2019).

Sonuç olarak sağlık hizmetlerinde stratejik düşünme, sürdürülebilir bir sağlık sistemi oluşturmak için temel bir gerekliliktir. Günümüzde hızla çoğalan sağlık teknolojisi ve teknolojik yenilikler, uzmanların profesyonel bilgi ve yeteneklerini sürekli olarak güncellemelerini gerektirmektedir. Sağlık profesyonellerinin ileri görüşlü ve öngörülü becerilere sahip olması, sağlık sisteminin geleceğini şekillendirmek açısından çok önemlidir. Hemşireler ise bu sistemin vazgeçilmez unsurudur ve sağlık hizmeti sunumunda hemşireler yalnızca klinik bilgi ve teknik becerileriyle değil aynı zamanda üretme, problem çözme, öngörülü davranma, inovatif düşünme yeteneğine sahip olmaları açısından da çok önemli rol almaktadırlar (Türk Hemşireler Derneği, (2019; Kaya & Şendir, 2021; Özdemir ve ark., 2022;).

2.HEMŞİRELİKTE STRATEJİK DÜŞÜNME

2.1. Hemşirelikte Stratejik Düşünmenin Önemi

Sağlık hizmetleri ve iş ortamlarındaki hızlı değişimler ve belirsizlik, hemşirenin karar alma rolünü ve stratejik düşünme ihtiyacını genişletmiştir. Scoble & Russell'a (2003) göre, başarılı hemşirelik liderlerinin yeterliliklerinden biri, "eleştirel düşünme, alışılmışın dışında düşünme, kavramsal düşünme, teorik olarak yönlendirilen düşünme ve yenilikçi düşünme" gibi, düşünme becerileri olarak vurgulanmaktadır.

Mesleki olarak hemşireler, kendi içinde örgütsel değişim girişimlerini uygulamak için stratejik ve yaratıcı düşünebilmelidir. Stratejik düşünme hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının karşılaştıkları sorunları analiz etmelerini, mevcut kaynakları verimli kullanmalarını, farklılaşan sağlık sorunlarını öngörmelerini ve gelişmiş çözümler üretmelerini sağlamaktadır (Kara, 2019). Bu beceri, hemşirelerin bireysel performanslarını kalıcı olarak

korumakta ve aynı zamanda herkes için daha kolay erişilebilir, eşitlikçi, proaktif, yenilikçi ve sosyal olarak bilinçli sağlık profesyonellerinden oluşan bir sağlık sisteminin devamlılığı için zorunluluk olarak görülmektedir (Marmot, 2005; Pisapia, 2009; Porter-O'Grady & Malloch, 2010; Braveman ve ark., 2011; Porter & Lee, 2013).

Hemşirelikte stratejik düşünme, günümüzde hızla değişen bilgi ve bakım gereksinimi artan sağlık hizmetleri ortamında kritik bir gereklilik haline gelmiştir. Hemşireler, yalnızca mevcut sorunları çözmeye ilgili çözümler sunmamalı, gelişmeleri öngörerek bakımda sürdürülebilir bir kaliteyi sağlamaya yönelik çözümler de sağlamalıdır. Hemşireler bu süreçte hasta merkezli ve kalite standartlarına uygun bir bakım yönetimi sunmalı ve kaynakları verimli kullanılmalıdır (Porter & Lee, 2013). Böylelikle, stratejik düşünmeyi sürdüren hemşirelerin liderlik rolleri güçlenmekte ve sağlık hizmetleri alanındaki çalışmaları da artmaktadır. Ayrıca bireyin ve toplum sağlığının üzerinde uzun vadeli etkiler yaratacak bir vizyonun yaygınlaşması mümkün hale gelmektedir. Hemşirelik pratiğinde bu becerinin önemi, yalnızca klinik uygulamalarda değil, aynı zamanda ekip yönetimi, etik karar alma ve kriz yönetimi gibi birçok alanda da kendini göstermektedir (American Nurses Association, 2015).

Sonuç olarak hemşirelik mesleğinde stratejik düşünme, hemşirelerin mesleki rollerini güçlendirmekte ve sağlık sistemindeki dönüşüm süreçlerinde aktif birer aktör olmalarını sağlamaktadır. Bu beceri; durumsal farkındalık, eleştirel düşünme, vizyon geliştirme, kaynak yönetimi, yenilikçilik, etik karar verme ve sürekli değerlendirme gibi temel bileşenlerden oluşur ve hemşirelerin bireysel ve ekip düzeyinde daha etkili, verimli ve yenilikçi çalışmalar gerçekleştirmelerine zemin hazırlamaktadır.

2.2. Hemşirelikte Stratejik Düşünmenin Temel Bileşenleri

Genel anlamda stratejik düşünme ve hemşirelikte stratejik düşünmenin temel bileşenlerinden bazıları şunlardır (Mintzberg, 1994; Collins, 2001; Sullivan & Decker, 2015; Buchan & Dal Poz, 2019; Cumming ve ark., 2020):

a. Durumsal Farkındalık

Hemşirelikte stratejik düşünmenin temel bileşenlerinden birisi durumsal farkındalıktır. Durumsal farkındalık, hemşirelerin içinde bulundukları klinik ve organizasyonel ortamı doğru analiz ederek, mevcut ve potansiyel sorunları tespit edebilme becerisi olarak tanımlanmaktadır (Kaya & Şendir, 2021). Endsley'nin modeline dayalı olarak durumsal farkındalık; algılama, anlama ve öngörü olmak üzere üç düzeyden oluşmaktadır. Durumsal farkındalık, özellikle sağlık gibi insan

hatalarının ciddi sonuçlara yol açabileceği alanlarda hayati önem taşımakta ve sağlık profesyonellerinin daha güvenli ve etkili hizmet sunmasını sağlamaktadır (Endsley, 1995; Scoble & Russell, 2003; Stanton ve ark., 2017).

b. Eleştirel Düşünme

Hemşirelikte eleştirel düşünme; bireyin kendi düşünme şeklini farkında olarak, düşünmesini geliştirmeye yönelik, bilgiyi araması, elde etmesi, analiz etmesi, değerlendirmesi ve yargıya varma süreçlerini etkin şekilde yönetmesini sağlayan bilişsel bir beceridir. Bu süreç hemşirelerin mevcut durumla ilgili objektif değerlendirme, açık düşünme ve mantıksal sorgulamayı içermektedir (Demir & Yıldırım, 2013). Eleştirel düşünmenin temelinde, bilgiyi pasif şekilde kabul etmek yerine, bilgiyi sorgulayıp geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendiren bir yaklaşım yer almaktadır (Facione, 2011; Alfaro-LeFevre, 2016). Eleştirel düşünme aşamalarıyla ilgili literatürde çeşitli sınıflamalara rastlanmaktadır. Changwong ve ark. (2018), bu bağlamda “tanımlama”, “yansıtmı”, “analiz”, “eleştiri”, “akıl yürütme” ve “değerlendirme” aşamalarını içeren bir sınıflama sunmuşlardır (Chanwong ve ark., 2018). Hemşirelerin eleştirel düşünme becerilerini geliştirmesi, onların mesleklerini sürekli sorgulayan, uygulamalarını teoriye dayandıran, bilimsel kanıtları kullanan ve hem zihinsel hem de duygusal becerilerle destekleyen profesyoneller olmalarını sağlamaktadır (Falcó-Pegueroles ve ark., 2021). Eleştirel düşünme becerisi, hemşirelerin hastalara yönelik bireysel yaklaşımlarını güçlendirir, kanıta dayalı uygulamaların benimsenmesini destekler ve hasta bakımında kaliteyi artırmaktadır (Kılıç & Taşçı, 2011; Demir & Yıldırım, 2013; Mahmoud & Mohamed, 2017; Kaya & Şendir, 2021).

c. Vizyon Geliştirme

Sağlık sektörlerinde vizyon geliştirme, uzun vadeli hedefleri belirleyerek sağlık ihtiyaçlarını ve değişimlerini öngörebilme becerisidir. Hemşirelikte vizyon geliştirme, mesleki rollerin genişletmesini, yönetim yeteneklerinin geliştirmesini içerir ve daha iyi hizmet sunmak için kritik öneme sahiptir (Ginter ve ark., 2018).

d. Kaynak Yönetimi

Hemşirelikte kaynak yönetimi, mevcut insan gücü, maddi kaynaklar ve diğer hizmet bileşenlerinin etkin ve verimli bir şekilde kullanılmasıdır. Bu yönetim süreci, sağlık verimliliğini artırmayı ve sürdürülebilirliği sağlamayı hedeflemektedir. İnsan kaynakları yönetiminde, hemşirelerin sayısını, ücretlerini ve görev dağıtımlarını optimize etmek gerekmektedir (Tatar & Türkmen, 2014) Diğer taraftan eğitim, yönetim ve geliştirme faaliyetleri organize edilmeli ve

maddi kaynakların yönetiminde medikal malzemeler etkin kullanılmalı ve israfı önlenmelidir. Zaman yönetiminde, hemşirelerin iş akış planlaması ve bakımın aksamaması için zamanın etkin kullanılması da çok önemlidir. Ayrıca, elektronik hasta kayıt sistemlerinin sağlık bilgi sistemlerine entegre edilerek, güncel bilgi ve teknoloji takip edilmelidir (Alcan ve ark., 2011).

e. Yenilikçilik ve Esneklik

Hemşirelik mesleğinde yenilikçilik ve esneklik, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmada kritik öneme sahiptir. Yenilikçilik, hemşirelerin hasta bakımında daha etkili ve verimli yöntemler geliştirmesini sağlarken, esneklik ise değişen sağlık ihtiyaçlarına uyum sağlamalarını kolaylaştırmaktadır (Sarioğlu Kemer & Altuntaş, 2017). Özellikle hemşire yöneticilerin yenilikçiliği benimseyerek ilk adımı atmaları, rol model olmaları, teknolojik ve mali destek sağlamaları, üretken ve yenilikçi ekip üyelerinin sayısını artırmaları önemlidir. Ayrıca, yenilikçi tutum benimsemiş ve yenilikçi çalışmaları gerçekleştirmiş farklı hastanelerdeki hemşirelerle ekiplerini bir araya getirmeleri ve yenilikçilik eğitimlerine katılımları teşvik edilmelidir (Zengin ve ark., 2019). Bayraktar ve Akça (2024) yaptıkları çalışmada, hemşirelerin yenilikçi düşünebilmeleri, yenilikçi çabalarını yürütebilmeleri ve bilimsel etkinliklere katılabilmeleri için hemşirelere yeterli kaynak ve zamanın sağlanması, mesleki motivasyonlarının artırılması, yenilikçi çabalarının desteklenmesi ve yeni teknolojileri uygulamaya koyarken hemşirelerin bu yeniliğe hazırlanması gerektiğine vurgu yapmışlardır (Bayraktar ve Akça, 2024).

f. Etik Karar Verme

Hemşirelikte etik karar verme, hemşirelerin hastaların bakımında karşılaştıkları etik ikilemleri çözme sürecidir. Bu süreç, etik ilkeler, değerler ve profesyonel sorumluluklar doğrultusunda, hasta hakları ve mesleki etik kuralları gözeterek kararlar almayı içermektedir. Hemşirelerin etik karar verme becerileri, klinik uygulamalarda karşılaştıkları etik sorunları tanıma, analiz etme ve çözme yeteneklerini geliştirmektedir. Bu beceriler, hemşirelerin profesyonel değerlerini ve etik ilkelerini anlamalarına, kişisel ve profesyonel değerler arasındaki çatışmaları yönetmelerine yardımcı olmaktadır (Çelik, 2015). Etik karar verme süreci, genellikle etik sorunların tanımlanması, çözüm seçeneklerinin belirlenmesi, en uygun seçeneğin seçilmesi ve kararın uygulanması aşamalarını içermektedir (Demirkasimoğlu, 2015). Bu süreçte, hemşirelerin etik karar vermelerine yardımcı olacak etik kodlar, etik komiteler ve etik karar verme modelleri vardır ve etik karar verme becerilerini geliştirmek için etik eğitim programlarına dahil edilmeleri ve bu konuda rehberlik hizmetleri almaları

gerekmektedir (Tiryaki & Taşkın, 2023). Diğer taraftan hemşirelerin kişisel değerleri, mesleki deneyimi, eğitim düzeyi ve çalıştığı kurumun etik politikaları ise etik karar verme sürecini etkileyen faktörler arasında da yer almaktadır (Nolan & Grant, 2021).

g. Sürekli Değerlendirme ve İyileştirme

Sürekli değerlendirme ve iyileştirme, hemşirelikte stratejik düşünmenin önemli bir bileşeni olup, hemşirelerin sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak için uyguladıkları bir süreçtir. Bu süreç, sağlık hizmetlerinin etkinliğini, verimliliğini ve hasta güvenliğini sağlamaya yönelik sürekli bir izleme ve gelişim çabalarını içermektedir (Demirkasımoğlu, 2015). Bu uygulama, sağlık bakımındaki değişikliklere hızla uyum sağlamayı ve sistemdeki eksiklikleri gidermeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda performansın değerlendirilmesi, sürekli veri toplama ve verilerin analizi, sorunların tanımlanması, iyileştirme planlarının yapılması, uygulama, geri bildirim ve yeniden değerlendirme şeklinde sürekli olarak sürecin gözden geçirilmesini gerektirmektedir (Çelik, 2015; Türk Hemşireler Derneği, 2019).

3. SONUÇ

Hemşirelikte stratejik düşünme, sağlık sisteminin sürdürülebilirliği ve hizmetin kapsamlı bakış açısıyla sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir. Durumsal farkındalık, eleştirel düşünme, vizyon geliştirme, kaynak yönetimi, yenilikçilik ve esneklik, etik karar verme ve sürekli değerlendirme gibi temel bileşenlerden oluşan bu süreçte, hemşirelerin görevlerini stratejik düşünerek sürdürmeleri sağlık hizmetlerindeki etkinliklerini de artırmaktadır. Hemşireler sadece stratejik düşünme sayesinde mevcut verilerin çözüm değerlendirmeleri ile gelecekte karşılaşılabilecek sağlık ihtiyaçlarını öngörerek proaktif çözümler geliştirebilmektedir. Bu bağlamda, hemşireler stratejik düşünmesi bireysel ve toplumsal sağlık hizmetlerinde daha etkili, verimli ve sürekli çözümler sunarak sağlık sektöründe kalıcı bir dönüşüm yaratmasını sağlayacaktır.

Ancak stratejik düşünme konusunun literatürde hemşire profesyoneller tarafından yeterince tartışılmamış olması ve hemşirelik mesleği faaliyetleri içinde yeterince ele alınmamış olması konuyla ilgili çalışmaların artırılmasına dikkat çekmektedir. Konuyla ilgili hemşirelik yönetiminde uzmanlaşmış hemşire akademisyenler tarafından konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması, stratejik düşünmenin güçlenmesi için konuyla ilgilenen araştırmacıların desteklenmesi, sayısının artırılması ve lisansüstü çalışmalarda bu konuya ağırlık verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, stratejik düşünme becerilerinin geliştirilmesi, hemşirelerin liderlik rollerini güçlendirecek, mesleki tatminlerini artıracak ve daha etkili bir sağlık hizmeti sunumuna olanak tanıyacaktır. Hemşirelerin bu becerileri benimsemesi, bireylerin ve toplumların sağlık ihtiyaçlarına yenilikçi, sürdürülebilir ve etik çözümler sunulmasında kilit bir rol oynayacaktır. Bu bağlamda hemşirelik mesleğinde stratejik düşünmenin desteklenmesi ve bu konuda sürekli eğitim fırsatlarının sağlanması, sağlık sektörünün geleceğini şekillendirmek açısından kritik bir gerekliliktir.

Kaynakça

1. Alcan, Z., Aksoy, A., Civil, B., Tekin, E., D., Ekim, R., Civil, Ö., S., Doğar, T. ve Çakar, V. (2011). Hemşirelik Hizmetleri Işığında Hastane Süreçleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
2. Alfaro-LeFevre R. (2012). Nursing Process and Clinical Reasoning. *Nursing Education Perspectives*, 33(1), 7. <https://doi.org/10.5480/1536-5026-33.1.7>
3. American Nurses Association (2015). Code of Ethics for Nurses with Interpretive Statements.
4. Bayar, K. (2015), "10 Adımda Stratejik Kariyer Planlama", <https://www.linkedin.com/pulse/10ad%C4%B1mda-stratejik-kariyer-planlamakamil-bayar-phdc-mba>, (10.12.2024).
5. Bayraktar D. ve Akça D. (2024). Hemşirelerin Bireysel Yenilikçilik Düzeylerinin İncelenmesi. BÜSAD, 5(1):114-2.
6. Berwick, DM. (2009). What 'Patient-Centered' Should Mean: Confessions Of An Extremist. *Health Aff (Millwood)*.
7. Bonn, I. (2005). Improving strategic thinking: A multilevel approach. *Leadership & Organization Development Journal*, 26(5), 336-354.
8. Braveman, P., Egerter, S. ve Williams, DR (2011). Sağlıkın Sosyal Belirleyicileri: Reşit Olma. *Halk sağlığının yıllık incelemesi*, 32 (1), 381-398.
9. Buchan, J., & Dal Poz, M. R. (2019). The health workforce in the world: Strategic approaches to human resources for health. *Health Policy and Planning*, 34(2), 81-89.
10. Çelik, G. O. (2015). Hemşirelikte Etik Karar Verme. Ege Üniversitesi Basım ve Yayınevi.
11. Changwong, K., Sukkamart, A., and Sisan, B. (2018). Critical thinking skill development: Analysis of a new learning management model for Thai high schools. *Journal of International Studies*, 11(2), 37-48. <https://doi.org/10.14254/2071-8330.2018/11-2/3>
12. Collins, J. (2001). Good to great: Why some companies make the leap... and others don't. HarperBusiness.
13. **Cummings, G. G., Tate, K., & Lee, S. (2020).** *Strategic thinking in nursing leadership: Theories and applications. Journal of Nursing Administration*, 50(4), 198-204.
14. Demir D.Y., Yıldırım U. Y. (2013) Hemşirelikte Eleştirel Düşünme. S.D.Ü Sağlık Bilimleri Dergisi 4(1).
15. Demirkasımoğlu, N. (2015). Sağlık Hizmet Uygulamalarında Etik Karar Verme Süreci. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 13(1), 138-156.
16. Endsley, M. R. (1995). Toward a theory of situation awareness in dynamic systems. *Human Factors*, 37(1), 32-64. <https://doi.org/10.1518/001872095779049543>

17. Facione, P. A. (2011). Critical Thinking: What it is and why it counts. (Research Report). Millbrae, CA: The California Academic Press.
18. Falcó-Pegueroles, A., Rodríguez-Martín, D., Ramos-Pozón, S., & Zuriguel-Pérez, E. (2021). Critical thinking in nursing clinical practice, education and research: From attitudes to virtue. *Nursing philosophy: an international journal for healthcare professionals*, 22(1), e12332. <https://doi.org/10.1111/nup.12332>
19. Ginter, P. M., Duncan, W. J., & Swayne, L. E. (2018). *Strategic Management of Health Care Organizations*. John Wiley & Sons.
20. Kaplan, B., & Harris-Salamone, K. D. (2009). Health IT Success And Failure: recommendations from literature and an AMIA workshop. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 16(3), 291-299.
21. Kara, B. (2019). Türkiye’ de Sağlık Alanında Yapılan Stratejik Yönetim ile İlgili Araştırma Sonuçlarının Hemşirelik Perspektifinden Değerlendirilmesi. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 51-59.
22. Karğın, M., Aktaş, R. ve Karğın, S. (2012). Geleceğin Muhasebecilerinin Stratejik Düşünme Yeteneklerinin Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi. *Muhasebe ve Denetime Bakış*, 18(2), 107-132.
23. Kaya, A., & Şendir, M. (2021). Hemşirelik Eğitimi ve Uygulamalarında Eleştirel Düşünme Stratejileri ve Boyutları. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 4(3), 163-168. <https://doi.org/10.54189/hbd.874328>
24. Kılıç Akça, N., & Taşçı, S. (2011). Hemşirelik Eğitimi ve Eleştirel Düşünme. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 187-196. <https://doi.org/10.17860/efd.02659>
25. Liedtka, J. M. (1998). Strategic thinking: Can it be taught. *Long Range Planning*, 31(1), 120-129.
26. Mahmoud, A. S., & Mohamed, H. A. (2017). Critical Thinking Disposition among Nurses Working in Public Hospitals at Port-Said Governorate. *International journal of nursing sciences*, 4(2), 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2017.02.006>
27. Marmot M. (2005). Social Determinants Of Health Inequalities. *Lancet (London, England)*, 365(9464), 1099-1104. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71146-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71146-6)
28. Mintzberg, H. (1994). The Fall And Rise of Strategic Planning. *Harvard Business Review*, 72(1), 107-114.
29. **Nolan, M., & Grant, G. (2021).** *Strategic leadership in nursing and healthcare. Nursing Management*, 28(7), 36-41.
30. Özdemir, C., Aksoy, N., & Düzgün, M. V., (2022). İnovasyon ve Bilişimin Hemşirelikteki Yeri. *Akdeniz Hemşirelik Dergisi*, vol.1, no.2, 55-62.
31. Pisapia, J. (2009). *The Strategic Leader*. Charlotte: Information Publishers.

32. Porter, M. E., & Lee, T. H. (2013). The Strategy That Will Fix Health Care. *Harvard Business Review*, 91(12), 50-70.
33. Porter-O'Grady T, Malloch Kathy. (2010). Innovation leadership: Creting the landscape of health care.
34. Sarioğlu, A., & Altuntaş, S., (2017). Bireysel Yenilikçilik Ölçeği'nin Hemşireliğe Uyarlanması: Türkçe Geçerlik- Güvenirlik Çalışması. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, vol.14.
35. Scoble, K.B., Russell, G., (2003). Vision 2020, part one: profile of the future nurse leader. *Journal of Nursing Administration* 33(6), pp.324–330.
36. Stanton, N. A., Salmon, P. M., Walker, G. H., & Jenkins, D. P. (2017). *Situation Awareness: Theory *Situation Awareness: Theory, Measurement, and Application*. Routledge.
37. Sullivan, E. J., & Decker, P. J. (2015). Effective leadership and management in nursing (9th ed.). Pearson.
38. Tatar Baykal, Ü., Türkmen, E. (2014). (Eds.) Hemşirelik Hizmetleri Yönetimi, İstanbul, Akademi Basım.
39. Tiryaki Şen, H., & Taşkın Yılmaz, F. (2023). Hemşirelik ve Etik Karar Verme Süreci. Medipol Üniversitesi.
40. Türk Hemşireler Derneği. (2019). Hemşirelikte Temel Yetkinlikler Kılavuzu.
41. Yıldırım, A., & Taşçı, S. (2013). Hemşirelikte Eleştirel Düşünmenin Klinik Karar Vermeye Etkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 187-191.
42. Yıldırım, M. (2023). Stratejik düşünme Üzerine Düşünmek. U. Koç, & M. S. Döven (Eds.), *Stratejiye dair seçki yazılar III* içinde (ss. 1-16). Gazi Kitabevi.
43. Zengin, H., Tiryaki, Ö., & Çınar, N. (2019). Hemşirelikte yenilikçilik ve ilişkili faktörler. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 6(3), 207-217.
44. Zierock, B., Angar, S., & Rimmeler, M. (2023). Strategic Transformation and Agile thinking in Healthcare Projects.

BÖLÜM 18

Kemik Tümörlerinde Görüntüleme

Eren Çamur¹

¹ Uzm. Dr. Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, ORCID: 0000-0002-8774-5800

1. Benign Kemik Tümörleri

1.1 Benign Osteojenik Tümörler

1.1.1 Osteoma

Osteoma, genellikle frontal ve etmoid sinüslerde yerleşim gösteren yavaş büyüyen benign bir kemik tümörüdür. Uzun kemiklerin dış korteksinde nadiren görülür(Unni, 2010). Genellikle kemik yapı ile aynı dansitede kemik lezyonu olarak izlenir. Distal femurda büyük boyutlara ulaştığında parosteal osteosarkomu karışabilir. Yaygın ve multifokal olduğunda ise sklerozan displazi olan melorheostozis akla gelmelidir.

1.1.2 Kemik Adacıkları

Medulla içinde yer alan yoğun kompakt kemik odaklarına kemik adacıkları ya da enostoz adı verilir. Bu lezyonlar meduller kemik içerisinde sklerotik odaklar şeklinde izlenir. Birden fazla kemik adacığının kemik uçlarına yakın bölgelerde kümelenmesi ise osteopoikiloz olarak adlandırılır. Kemik adacıkları multipl olduğunda osteoblastik metastazlar ile karışabilirler. Bu noktada BT, kemik adacıklarını osteoblastik metastaz gibi diğer sklerotik lezyonlardan ayırt etmede yararlıdır. Ölçülen ortalama dansitenin 885 HU ve üzeri olması, kemik adacığı tanısı için %95 duyarlılık ve %96 özgüllük sağlar(Ulano ve ark., 2016).

1.1.3 Osteoid Osteoma

Osteoid osteoma, küçük bir kemik matriks oluşturan benign tümör olup sıklıkla geceleri şiddetli ağrıya yol açar. Özellikle alt ekstremité kemiklerinde sık görülür ve olguların yaklaşık %9'u diz eklemi çevresinde ortaya çıkar (1) (Unni 2010). Genellikle çocuk ve genç erişkinlerde karşımıza çıksa da daha ileri yaşlarda da nadir de olsa rastlanabilir. Osteoid osteomanın radyografik olarak en karakteristik bulgusu “nidus” olarak adlandırılan odaktır. Bu odak litik, sklerotik veya karma özellikte olabilir ve sıklıkla etrafında reaktif skleroz bulunur. BT, nidusun değişken mineralizasyonunu ve çevresindeki reaktif sklerozu göstermede oldukça faydalıdır (Resim 1). Mineralizasyon genellikle merkezde yer alır ve nidusa uzanan küçük besleyici damarlar (damarsal oluk işareti) saptanabilir(Yaniv ve ark., 2011; Liu ve ark. 2011). Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) nidus genellikle T1 ağırlıklı (T1A) sekanslarda düşük sinyalli (hipointens), sıvı duyarlı sekanslarda ise orta-yüksek sinyalli (izo-hiperintens) izlenir. Eğer nidus yoğun şekilde mineralize olduysa, tüm sekanslarda düşük sinyalli görünebilir. Nidusun çevresinde genellikle ileri düzey olmakla birlikte, değişen miktarda kemik iliği ve yumuşak doku ödemi

izlenir. Vakaların büyük çoğunluğu BT ve MRG ile tanınabilir ancak şüpheli durumlarda SPECT-BT veya dinamik kontrastlı MRG de tanıya gitmede yardımcı olabilir(Pottecher ve ark., 2017). Osteoid osteomanın daha büyük varyantı olan ve histolojik olarak benzer ancak daha agresif özellikler gösterebilen osteoblastomalar radyolojik olarak benzer özelliklere sahip olmakla birlikte bu lezyonlarda nidus 15 mm'den büyüktür.

1.2 Benign Kıkırdak Tümörleri

Kıkırdak tümörleri, medulla içinde gelişenler ve kemik yüzeyinden köken alanlar şeklinde iki ana gruba ayrılabilir. Medulladan gelişen kıkırdak tümörleri arasında enkondrom, kondromiksoid fibrom (KMF) ve kondroblastoma bulunur. Kemik yüzeyinden gelişen kıkırdak tümörleri ise osteokondrom ve periosteal kondromdur. Kıkırdak (kondroid) matriks izlenmesi bu tümörlerin kıkırdak kökenli olduğunu anlamada oldukça önemli bir ipucudur. Patlamış mısır, nokta-virgül, halka-ark, fokal noktasal kalsifikasyonlar izlenmesi lezyonun radyolojik olarak kondroid matrikse sahip olduğunu düşündürür.

1.2.1 Enkondrom

Enkondrom, olgun hiyalin kıkırdaktan oluşan benign bir tümördür ve tüm primer kemik tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Diz çevresinde yaklaşık %15 oranında görülür; distal femurda, proksimal tibiya kıyasla 2–3 kat daha sık izlenir. Tipik radyografik görünümü, metafiz veya diafizde yer alan, genellikle merkezî konumlu ve değişken miktarda kıkırdak kalsifikasyonu içeren, iyi sınırlı oval veya yuvarlak litik bir defektir. Bu kalsifikasyonlar tümör içinde dağınık şekilde yerleşir. Kemik ekspansiyonu, femur veya tibiada sık rastlanmamakla birlikte daha ince uzun kemiklerde (örneğin proksimal fibula) görülebilir.

MRG incelemelerde enkondromlar, lobüle sınırları olan bir kitle şeklinde izlenir; T1A sekanslarda hipo-izointens, sıvı duyarlı sekanslarda ise belirgin hiperintens görünür. Sıvı duyarlı sekanslarda ince septalarla ayrılmış lobüller görülebilir. Matriks mineralizasyonu hem T1 hem de sıvı duyarlı sekanslarda düşük sinyalli odaklar olarak yansır(Mulligan ve ark., 2019).

Enkondromatozis (Ollier hastalığı), uzun kemiklerin metafiz ve meta-diafizlerini tutan çok sayıda enkondromun varlığıyla karakterize bir tablodur (Resim 2). Ailesel veya kalıtsal bir eğilim göstermez ve genellikle bir “kemik displazisi” olarak sınıflandırılır. Monomelik veya hemimelik dağılım sıklıdır. Diz çevresinde; küçük kıkırdak odaklarından geniş displastik kıkırdak kolonlarına ve ileri derecede şekil bozukluğu yaratan majör modelleme defektlerine kadar geniş

bir spektrum söz konusu olabilir. Eğer tanıda tereddüt varsa, el ve ayak radyografileri çoğunlukla kesinliği sağlar(Sadiqi ve ark., 2017).

1.2.2 Kondromiksoid Fibrom

KMF, hyalin kıkırdak, fibröz ve miksomatoz dokudan oluşan, nadir ancak lokal agresif seyreden benign bir tümördür. Enkondroma göre yaklaşık beş kat daha az görülür. Olguların yaklaşık %43'ü diz çevresinde ortaya çıkar(Unni, 2010). Genellikle 10–30 yaş arasındaki hastalarda saptanır.

Kondromiksoid fibrom tipik olarak medulla içinde ekzantrik yerleşimli olup lobüle sklerotik bir kenara sahiptir. Komşuluğundaki korteksi inceliyor genişletebilir veya tamamen destrükte edebilir. Lezyonların büyük kısmı metafiz yerleşimlidir ve vakaların %60'ı uzun kemikleri tutar. Proksimal tibia metafizi yaygın tutulum bölgesidir. Matriks mineralizasyonu bu tümörlerde nadirdir. T1A görüntülerde kas intensitesine eşit (izointens) veya hipointens, sıvı duyarlı sekanslarda ise hiperintens olarak gözlenir.

1.2.3 Kondroblastom

Kondroblastom, tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturan benign bir kıkırdak tümörüdür. Genellikle 25 yaş altındaki hastalarda izlenir. Lezyonlar sıklıkla epifiz veya apofiz bölgelerinde yer alır. Büyüme plakları kapandığında lezyonlar metafize doğru uzanabilir. Olguların yaklaşık %39'u diz bölgesinde görülür; distal femur ve proksimal tibia epifizleri benzer sıklıkta tutulur.

Direkt grafide kondroblastom, epifizde medullar yerleşimli, iyi sınırlı litik bir lezyon olarak görünür. Matriks mineralizasyonu, vakaların yaklaşık dörtte birinde izlenir. Daha büyük boyutlu veya geç evrede tanı alan lezyonlarda, büyüme plağının aşılması ve metafiz tutulumuna rastlanabilir. MRG'de, T1A sekanslarda kas ile izointens, sıvı duyarlı sekanslarda ise genellikle hiperintens olarak izlenir. Olguların yaklaşık %15'i AKK içerisinde gelişebilir ve bu durumda sıvı-sıvı seviyelenmeleri izlenir. MRG aynı zamanda çoğu zaman kemik iliği ödemi ve eşlik eden eklem effüzyonu gibi inflamatuvar değişiklikleri de ortaya koymada oldukça faydalıdır (Resim 3). Bu tümörlerde nadir olmakla birlikte, akciğer metastazları veya ikincil sarkomatöz dönüşüm görülebilir(Narhari ve ark., 2018). Kondroblastım ayırıcı tanısında eğer büyüme plağı henüz kapanmadıysa Brodie absesi de düşünülmelidir. Yetişkin hastalarda ise şeffaf hücreli kondrosarkom, dev hücreli kemik tümörü veya geoid akla gelmelidir.

1.2.4 Osteokondrom

Osteokondrom, en sık rastlanan benign kemik tümörüdür. Hiyalin kıkırdakla kaplı bir kemik çıkıntısı (ekzostoz) şeklinde tanımlanır. Olguların yaklaşık %38'i diz çevresinde yerleşim gösterir(Unni, 2010). Lezyonların büyük bir bölümü soliter olup, yaklaşık %15'i hereditör multipl ekzostoz (HME) olarak bilinen kalıtsal formda ortaya çıkar. Osteokondromlar geniş tabanlı (sessil) veya dar tabanlı (pedinküllü) olabilir. Çoğunlukla tendon insersiyon yerlerinde oluşurlar ve tendonun çekiş yönünde büyüyüp komşu eklemden uzaklaşan bir şekilde uzanım gösterirler.

Tanı koymada en önemli bulgulardan biri, ana kemiğin medullası ile osteokondromun medullası arasındaki devamlılıktır. Osteokondromların bir diğer önemli özelliği ise sahip olduğu kıkırdak keptir. Kıkırdak kep, radyografide ancak kalsifiye olduğunda izlenebilir. BT, osteokondrom ve ana kemik arasındaki kortiko-medüller devamlılığı göstermede faydalıdır ancak mineralize olmadığı sürece kıkırdak kep, üstteki kas veya adventisyal bursa dokusundan kolaylıkla ayırt edilemeyebilir. MRG, kıkırdak kepin ortaya koyulmasında altın standart görüntüleme yöntemidir; osteokondromlar T2A görüntülerde lobüle konturlu, hiperintens lezyonlar olarak izlenir. Kondroid mineralizasyon alanları, tüm MRG sekanslarında düşük sinyalli odaklar şeklinde gözlenir. İskelet gelişimini tamamlamış bireylerde, kıkırdak kepkalınlığının 15 mm'yi geçmesi durumunda sekonder kondrosarkom gelişimi açısından şüphe duyulmalıdır(Murphey ve ark., 2000)(Resim 4).

Osteokondromun komplikasyonları arasında patolojik kırık, komşu tendon-sinir-damar basısı, bursit, malign dejenerasyon ve sıkışma (impingement) yer alır(Murphey ve ark., 2000).

1.3 Kemiğin Benign Fibröz Tümörleri

1.3.1 Desmoplastik Fibroma

Desmoplastik fibroma (DF), ilk kez Jaffe tarafından 1958'de tanımlanan, çok nadir görülen fakat lokal olarak agresif seyirli benign bir kemik tümörüdür. Yumuşak dokuda sıkça rastlanan fibromatozis'in (desmoid tümör) kemik karşılığıdır. Tüm benign kemik tümörlerinin yaklaşık %0,3'ünü oluşturur. Cinsiyet ayrımı gözetmez; en sık ikinci-üçüncü dekatta görülür. Her kemikte görülebilse de en yaygın tutulum bölgeleri mandibula, uzun kemikler ve iliumdur. Uzun kemikleri tuttuğunda sıklıkla meta-diafizer bölgede yer alır. DF, metastaz yapmaz ancak çok nadir de olsa osteosarkoma dönüşüm rapor edilmiştir(Tanwar ve ark., 2018).

Direkt grafide, DF sklerotik bir sınırla çevrili, iyi sınırlı litik bir lezyon şeklinde görülür. İçinde çok sayıda septa bulunması nedeniyle “sabun köpüğü” benzeri bir görünüm oluşturabilir. MRG’de, tümörün ürettiği fazla kollajen miktarı nedeniyle T1 ve T2A görüntülerde çoğunlukla kasa göre hipointens görünür ve yumuşak doku fibromatozisindeki sinyal özelliklerine benzerlik özellik gösterir(Frick ve ark., 2005).

1.4 Osteoklastik Dev Hücreden Zengin Tümörler

1.4.1 Nonossifiye Fibrom/Fibröz Kortikal Defekt

Nonossifiye fibrom (NOF) ve Fibröz kortikal defekt (FKD), osteoklast benzeri dev hücreler içeren işçi hücreli benign kemik tümörleridir. Radyolojik ve histolojik görünimleri benzerdir; iki lezyon arasındaki ayrım, büyüklük temelli bir sınıflandırmaya dayanır: 2 cm’den küçük lezyonlar FKD, 2 cm’den büyük olanlar ise NOF olarak adlandırılır. Birinci ve ikinci dekatta normal popülasyonun yaklaşık %30’una kadar varan sıklıkta rastlanabilir. Olguların %60’ı diz çevresinde lokalizedir. Birden fazla lezyon görülme oranı %10’un altındadır. Uzun tübüler kemiklerde yer aldıklarında genellikle metafizde bulunurlar. Vakaların büyük çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte, lezyon kemiğin enine çapının %50’sinden fazlasını tuttuğunda semptomatik hale gelebilir ve patolojik kırık riski artar. Çoğunlukla tek odaklı görülmekle beraber, birden fazla lezyon da olabilir. Çok sayıda NOF, nörofibromatozis ile ilişkilidir. Jaffe-Campanacci sendromu ise çok sayıda NOF ile *Café au lait* lekelerinin bir arada görüldüğü bir tablodur(Blaz ve ark., 2011).

Direkt grafide, büyüme plağına yakın, kortekte yerleşim gösteren, sklerotik kenarlı, iyi sınırlı eliptik radyolüsen kortikal defekt görülmesi sıklıkla patognomoniktir. BT ve MRG genellikle tanıdan kuşku duyulduğunda elde olunan görüntüleme yöntemleridir. BT, radyografik bulguları doğrulamaya ve kırık riskini değerlendirmeye yardımcı olur. MRG’deki görünüm değişkendir. T1A görüntülerde lezyon genellikle kasa göre hipointens/izointens olup periferik düşük sinyalli bir rim gösterebilir. T2A görüntülerde ise lezyon içindeki fibrozis miktarına bağlı olarak hiperintens ya da hipointens olabilir. Sklerotik fazda ise T1 ve T2A görüntülerin her ikisinde de hipointens olarak izlenir (Resim 5). Görüntüleme bulguları tipik olduğunda “dokunma” lezyonları arasında kabul edilir ve genellikle biyopsi ya da cerrahi tedavi gibi ek bir işlem gerektirmez(Kato ve ark., 2023).

1.4.2 Benign Fibroz Histiyositom

Benign fibroz histiyositom (BFH), histolojik olarak NOF/FKD'den ayrırt edilemeyen ancak klinik ve radyolojik özellikleri farklı olan nadir bir kemik tümörüdür. Genellikle 20 yaş üstü bireylerde görülür ve cinsiyet farkı göstermez. Her kemikte ortaya çıkabilmekle birlikte en sık uzun kemiklerde, özellikle femur ve tibiada lokalize olur. NOF'tan farklı olarak diyafiz veya epifiz bölgelerinde yerleşir. Genellikle ağrıya neden olur ve olguların %60'ına kadar varan oranda patolojik kırık ortaya çıkabilir. Radyografide, epifiz veya diafiz yerleşimli, iyi sınırlı litik lezyon şeklinde karşımıza çıkar. Epifiz yerleşimi durumunda dev hücreli kemik tümörü ile karışabilir. Kortikal ekspansiyon ve incelleme yaygın olarak görülür. MRG bulguları NOF ile benzerdir(Park ve ark., 2016).

1.4.3 Kemiğin Dev Hücreli Tümörü

Dev hücreli tümör (osteoklastom), mononükleer hücrelerden ve osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşan, lokal olarak agresif bir tümördür. Vakaların çoğu 20–45 yaş arasında görülür ve hafif bir kadın cinsiyet baskınlığı vardır. Bu tümörlerin büyük kısmı benign karakterdedir ancak nadiren metastaz yapabilirler. Tüm primer kemik tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Olgun iskelette uzun kemiklerin uç kısımlarında (epifiz-altı metafiz bölgesinde), büyüme plakları açık olan hastalarda ise daha çok metafizde yerleşim gösterirler. En sık görüldüğü bölge diz çevresidir ve olguların yaklaşık %49'unda bu bölgede yerleşim gösterir(Unni, 2010).

Direkt grafide, eklem yüzüne yakın eksantrik yerleşimli, iç trabekülasyonların eşlik edebileceği litik lezyon olarak görülür; matriks mineralizasyonu olmaz. Korteksin incelenmesi veya yıkımıyla komşu yumuşak dokuya ya da eklem içine uzanım gösterebilir (Resim 6). MRG'de T1A görüntülerde hipo-izointens; hemosiderin içeriğine bağlı olarak sıvı duyarlı sekanslarda (T2, STIR) hipo ya da hiperintens gibi farklı intensitelerde izlenebilir(Kaplan ve ark., 1987; Hudson ve ark., 1984; Anchan, 2008).

1.4.4 Anevrizmal Kemik Kisti

Primer anevrizmal kemik kisti (AKK), birden çok kan dolu kistik boşluğun varlığıyla ve bu nedenle sıvı-sıvı seviyelenmesi ile karakterize benign bir kemik tümörüdür. Tüm kemik tümörlerinin %1–2'sini oluşturur. Her kemikte ortaya çıkabilmekle birlikte en sık tutulum diz çevresinde (~%22) görülür ve bu bölgedeki vakaların çoğu proksimal tibiadadır. Çoğunlukla ilk iki dekatta belirti verir. Sekonder AKK oluşumu; telanjiektatik osteosarkom, kondroblastom, dev

hücreli kemik tümörü ve osteoblastoma gibi benign veya malign pek çok tümörde görülebilir.

Direkt grafide genellikle metafizde yerleşen, intramedüller, litik ve ekspansil bir lezyon olarak izlenir. Çoğu ekzantrik yerleşimli olsa da bazen merkezi yerleşim veya periosteal lokalizasyon da söz konusudur. Periosteal yerleşim daha nadir olup periosteal AKK'ler genellikle diafizde izlenir. Korteks belirgin şekilde incelmış veya tamamen yıkılmış olabilir. MRG, tanı için en değerli görüntüleme yöntemidir. Klasik AKK'de, birden fazla kistik boşluğun içinde tekrarlayan kanamaların meydana gelmesi nedeniyle sıvı-sıvı seviyeleri saptanır. Kanamanın farklı evrelerine bağlı olarak sinyal değişiklikleri gözlenebilir ve T2 ağırlıklı sekanslar sıvı-sıvı seviyelerini en iyi gösterir (**Resim 7**). Kontrast madde rutinde her zaman gerekli olmasa da kontrastlı görüntülerin elde olunması durumunda septal kontrastlanma izlenmesi normaldir ancak nodüler kontrastlanma gösteren solid alanların varlığı, telanjiektatik osteosarkom ihtimalini akla getirir.

Histopatolojik incelemede **ubikitin spesifik proteaz 6 (USP6) yeniden düzenlemesi** (rearrangement) saptanması, primer AKK lehine yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve bu bulgu sekonder AKK'lerde görülmez(Li ve ark., 2019).

AKK'nin “solid” bir alt tipi de tanımlanmıştır. Konvansiyonel AKK'ye kıyasla genellikle diyafizde ve kemik içinde santral konumlu olma eğilimindedir ve sıklıkla çevresel kemik iliği ödemi bu tümörlerde eşlik eder(İlaslan ve ark., 2003).

1.5 Kemik Diğer Mezenşimal Tümörleri

1.5.1 Lipomatöz Tümörler

İntraosseöz lipom tipik olarak kalkaneusun anteriorunda yerleşim gösterir. Diz çevresinde, özellikle proksimal tibia da izlenebilir. Radyografide medulla içinde, sıklıkla distrofik kalsifikasyon içeren, iyi tanımlı litik bir lezyon şeklinde görülür. BT veya MRG'de lezyonun büyük oranda yağ içeriğine sahip olduğu gösterilirse tanı güvenle konulabilir. Sarkomatöz lezyonlar pozitron emisyon BT incelemede hipermetabolik aktivite gösterir (Resim 8).

1.5.2 Basit Kemik Kisti

Basit kemik kisti (BKK), diğer adıyla “unikameral kemik kisti,” neoplastik olmayan sıvı dolu bir kavitedir. Erkeklerde daha sık görülür ve genellikle ilk iki yaşam dekatında tespit edilir. En sık yerleşim yeri humerustur. Olguların yalnızca

%6'sı diz çevresinde ortaya çıkar; dizdeki olgularda distal femur, diğer kemiklere göre hafifçe daha sıktır. Direkt grafide iyi sınırlı, litik, metafizde yerleşimli ve zamanla diafize doğru uzanan merkezi bir lezyon şeklinde görülür. Patognomonik olmamakla birlikte tipik bir belirti “düşmüş fragment” işaretidir; bu durum, kırılmış korteks parçasının kistin yer çekimine bağlı olarak alt kısmına düşmesi sonucu oluşur(Mascard ve ark., 2015).

1.5.3 Fibröz Displazi

Fibröz displazi (FD), normal kemiğin zayıf yapılı fibröz doku ile yer değiştirdiği bir gelişimsel kemik anomalisidir. Ağrı, şekil bozukluğu ve patolojik kırıklara neden olabilir. Oldukça yaygın kabul edilmekle birlikte, gerçek sıklığı asemptomatik vakalar nedeniyle bilinmemektedir. Çoğu olgu ikinci ve üçüncü dekatta görülür. Her kemikte ortaya çıkabilse de en sık çene kemikleri, kafatası, proksimal femur ve kostalarda izlenir. Olguların yaklaşık %4'ünde diz çevresi tutulumu mevcuttur. Genellikle tek kemikte (monostotik) görülür, ancak %15'e varan oranda birden çok kemikte (poliostotik) de izlenebilir. Poliostotik fibröz displazi, *Café au lait* lekeleri ve çok sayıda endokrin anormallik ile birlikte görülüyorsa **McCune-Albright sendromu**, poliostotik fibröz displazi ile çok sayıda miksom varsa **Mazabraud sendromu** olarak tanımlanır(Kushchayeva ve ark., 2018).

FD'ler sıklıkla asemptomatik olup tesadüfen saptanır. Bazı vakalarda ekstremitelerde deformitesi veya patolojik kırıkla karşımıza çıkabilir. Sarkomatöz transformasyon çoğunlukla osteosarkom şeklinde olsa da çoknadiren fibrosarkom veya kondrosarkom gelişimi de söz konusu olabilir.

FD'lerin direkt grafide görünümü değişkendir: lezyonlar kistik, sklerotik veya karma bir patern sunabilir. Uzun kemiklerde sıklıkla meta-diafizde yerleşim gösteren intramedüller odaklar şeklindedir. Boyutları küçük bir alandan tüm uzun kemiği kaplayacak büyüklüğe kadar değişebilir, medullada merkezi veya ekzantrik konumlu olabilir, genişleyerek endosteal yaylanmaya ve korteks incilmesiyle birlikte kemikte şekil değişikliğine neden olabilir (**Resim 9**). Proksimal femurda görülen aşırı vakalarda “çoban değneği” (shepherd's crook) deformitesi tipiktir. “Rind” işareti ise lezyon çevresinde kalın bir sklerotik kılıf oluşumunu ifade eder. Fibröz-osteoid matriks, kemikte “buzlu cam” (ground-glass) olarak tarif edilen karakteristik bir görünüm oluşturur. Periosteal reaksiyon, ancak kırık veya malign transformasyon olduğunda ortaya çıkar. Çoğu durumda radyografik bulgular tanı için yeterince spesifiktir ve ek tetkik veya biyopsi gerekmez (Kinnunen ve ark., 2020).

Kemik sintigrafisi, polioyotik tutulumun değerlendirilmesi için faydalı olabilir. Lezyonlar genellikle geç fazda artmış radyoaktif tutulum, akım ve kan havuzu fazlarında ise değişken düzeyde aktivite gösterir. MRG görünümü de içindeki kollajen, kistik alanlar ve kanamaların miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. T1A görüntülerde izo-hipointens, T2A görüntülerde ise genellikle izo-hiperintens olarak izlenirler. Sklerotik “rind” bölgesi ise T1 ve T2A görüntülerde hipointens periferel halka şeklinde karşımıza çıkar. Kontrastlı inceleme rutin olarak gerekli olmasa da lezyonun biyolojik aktivitesine bağlı olarak değişken derecede kontrast tutulumu görülebilir. Tüm vücudu değerlendirebilen tüm vücut diffüzyon MRG gibi protokoller, polioyotik tutulumun kapsamını radyasyona maruz kalmadan belirlemek için yararlıdır. Daha önce stabil olduğu bilinen bir lezyonda hızla değişim, kortikal yıkım, agresif periosteal reaksiyon veya yumuşak doku kitlesi gibi bulgular izlenmesi, lezyonda malign dönüşüm ihtimalini akla getirmelidir(Prabowo ve ark., 2020).

1.5.4 Osteofibröz Displazi

Osteofibröz displazi (OFD), nadir görülen benign bir kemik tümörüdür. zelliği, neredeyse daima tibianın anterior kortikal diafizini tutmasıdır; daha nadir olarak fibula, radius ve ulna gibi kemiklerde de gözlenir. Histolojik olarak, gevşek bir iğsi hücre proliferasyon zemini üzerinde yer alan, örgülü (woven) kemik trabeklleriyle karakterizedir.

Bu lezyonlar direkt grafide, tibianın n kortikal diafizinde “sabun köpüğü” benzeri, lobüle ve iyi sınırlı litik lezyonlar olarak görülür (**Resim 10**). Periosteal reaksiyon tipik değildir ve bu lezyonlarda dar geçiş zonu mevcuttur. Geniş lezyonlarda tibiada eğilme (bowing) görülebilir. MRG, tümörün kapsamını tam olarak belirlemek için en önemli görüntüleme yöntemidir. OFD, T1A görüntülerde, genellikle kas dokusuna göre hipo-izointens, T2A görüntülerde ise hiperintens sinyal gösterir. MRG, lezyonun medüller kaviteye uzanıp uzanmadığını veya kemirilmiş (moth-eaten) tarzda bir kortikal yıkımın varlığını saptamada da kritik rol oynar; bu bulgular varsa, OFD ile ilişkili malign bir tümör olan adamantinoma düşünülmelidir. Benzer şekilde daha uzun kraniokaudal boyut ve ileri hasta yaşı da adamantinom lehine ipuçlarıdır(Khanna ve ark., 2008). Bu lezyonların tanısı mutlaka kesinleştirilmeli ve adamantinomadan ayırımı yapılmalıdır çünkü OFD ile adamantinoma tedavileri birbirinden çok farklıdır. Bu amaç doğrultusunda, genellikle BT eşliğinde perkütan biyopsi yapılır; adamantinomalarda periferik kısımlarda benign görünümlü hücre grupları bulunabildiğinden lezyonun merkezinden rneklememe tercih edilir.

2. Malign Kemik Tümörleri

2.1 Malign Osteojenik Tümörler

2.1.1 Osteosarkom

Multipl myelomdan sonra en sık görülen primer kemik malignitesidir. Yılda milyon başına yaklaşık 4 vaka insidansı bulunmaktadır. İki yaş zirvesine (bimodal dağılıma) sahiptir: biri çocukluk döneminde, diğeri ise 40 yaş civarındır. Hastaların yaklaşık %30–50’si 40 yaş üzerinde görülür ve hafif bir erkek baskınlığı mevcuttur. Li-Fraumeni, Rothmund-Thomson sendromları ve hereditör retinoblastoma gibi durumlarda osteosarkom riski artar.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kemik Tümörleri Sınıflandırma Komitesi, osteosarkomları yedi farklı alt tipe ayırmıştır(Fletcher ve ark., 2019):

1. Konvansiyonel osteosarkom
2. Parosteal osteosarkom
3. Periosteal osteosarkom
4. Yüzey osteosarkom (yüksek dereceli)
5. Telanjiektatik osteosarkom
6. Düşük dereceli santral osteosarkom
7. Küçük hücreli osteosarkom

Vakaların dörtte üçü, yüksek dereceli intramedüller osteosarkom olarak da adlandırılan konvansiyonel osteosarkomdur. Olguların yarısından fazlası diz çevresindeki kemiklerde görülür. Radyografik görünüm, tamamen litik veya tamamen sklerotik olabileceği gibi çoğunlukla her ikisinin karışımıdır. Permeatif kemik yıkımı, kortikal destrüksiyon, yumuşak doku uzanımı ve periosteal yeni kemik oluşumu tipiktir. Bu periosteal reaksiyon lamellar, spiküler tarzda olabilir veya periost kesintiye uğradığında Codman üçgeni olarak karşımıza çıkar (Resim 11). Osteosarkom için, MRG tanıdan çok lokal evreleme için tercih edilen yöntemdir. Lezyonun üst ve alt eklemi de içine alacak şekilde tüm kemik taranarak %5 oranında görülebilen “skip metastaz” olasılığı MRG ile araştırılmalıdır.

Parosteal osteosarkom, yüzey osteosarkomları arasında en yaygın olup tüm osteosarkomların yaklaşık %5’ini oluşturur. %60 oranında distal femurun posterior metafizinde görülür. Konvansiyonel osteosarkoma göre biraz daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. %90 beş yıllık sağkalım oranı ile prognozu oldukça iyidir,

ancak dediferansiyasyon durumunda bu oran belirgin şekilde düşer. Direkt grafide, korteksin dış yüzeyine yapışık, yoğun kalsifiye bir kitle şeklinde görülür. Tümör, kemiğin etrafını sardığı bölgelerde daha az mineralize olduğu için kitle ile korteks arasında ince bir radyolüsen çizgi görülebilir. Lezyonun medüller kaviteye uzanımı BT veya MRG ile en iyi şekilde değerlendirilir; olguların üçte birinde intramedüller tutulum mevcuttur. MRG, lezyonun nörovasküler yapılarla ilişkisini ortaya koymada da önem taşır. Bu lezyonlar, yoğun şekilde kalsifiye olduğu için T1 ve T2A görüntülerde genellikle düşük sinyallidir. Yaklaşık %20 vakada yüksek dereceli osteosarkoma dönüşüm görülür ve lezyona büyük bir yumuşak doku bileşeni eşlik etmesi durumunda mutlaka osteosarkoma dönüşümden mutlaka şüphelenilmelidir (Murphey ve ark., 2004)(Resim 12).

Periosteal osteosarkom, orta dereceli bir yüzey osteosarkomudur ve tüm osteosarkomların yaklaşık %2'sini oluşturur. İkinci-üçüncü dekatta en sık görülür ve çoğunlukla distal femur ile proksimal tibiada yer alır. Periostun iç tabakasından köken alır. Direkt grafide, kortekse bitişik bir lezyon ve dikey uzanan periosteal reaksiyon izlenir. Bu tümörler kıkırdak matriksi de ürettiklerinden kondroid tip kalsifikasyonlar saptanabilir. Ayrıca yumuşak doku kitlesi ve kemik dış yüzeyinde oyuklanma görülebilir (Resim 13). MRG'de tümörün kondroblastik bileşeniyle ilişkili yüksek T2 sinyalleri görülebilirken kalsifiye alanlar tüm sekanslarda hipointenstir(Discepolo ve ark.,2009)

Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu, en nadir görülen yüzey osteosarkom türüdür ve tüm osteosarkomların yaklaşık %0,4'ünü oluşturur. İkinci-üçüncü dekatta daha sık görülür, genellikle uzun kemiklerin metafiz veya diafizlerinde, en sık femurda karşımıza çıkar. Radyografik olarak parosteal osteosarkoma benzer yoğun kalsifikasyon, kortikal erozyon ve periosteal reaksiyon gibi bulgular verebilir. Ancak genellikle daha büyüktür ve kemik çevresine çok geniş uzanır. MRG, intramedüller tutulumun varlığını göstermede kritik öneme sahiptir ve bu tutulum parosteal osteosarkoma göre daha sık görülür.

Yaklaşık %10 oranında görülen **telanjiektatik osteosarkom**, en sık distal femur ardından proksimal tibiada görülür. Çok yüksek dereceli bir tümör olup birden fazla kan dolu kavite içerir ve MRG'de sıvı-sıvı seviyeleri saptanabilir. Bu bulgu AKK ile karışıklığa yol açabilir; ancak kontrastlı serilerde düzensiz duvar kontrastlanması ve lezyon içerisinde solid komponent bulunması tanıyı telanjiektatik osteosarkom lehine çevirir. Histopatolojik olarak, AKK'de USP6 geni yeniden düzenlemesi görülürken telanjiektatik osteosarkomda bu bulgu beklenmez(Geirnaerdts ve ark., 1997).

2.2 Malign Kıkırdak Tümörleri

Malign kıkırdak tümörleri olan kondrosarkomlar, multipl myelom ve osteosarkomdan sonra en sık görülen üçüncü primer kemik malignitesidir. Çocukluk veya ergenlik yerine genellikle ileri yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaları, onları diğer birçok primer kemik sarkomundan ayıran önemli bir özelliktir. Benign kıkırdak tümörlerinde olduğu gibi, kondrosarkomlar da aksiyel iskelette veya ekstremitte kemiklerinde gelişebilir. Diz etrafındaki kemiklerde tüm vakaların yaklaşık %13'ünde görülür(Liu ve ark., 1987).

Kondrosarkomların radyografik görünümü değişkendir; lezyonların çoğu büyük boyutlara ulaşma eğilimindedir. Bir çalışmada, 5 cm'yi aşan lezyon boyutunun kondrosarkomu öngörmeye en güvenilir belirteç olduğu, endosteal yaylanma gibi diğer morfolojik özelliklerin ise daha az değer taşıdığı bildirilmiştir(Geirnaerd ve ark. 1997a, b). Yüksek dereceli kondrosarkomlar genellikle permeatif tarzda ilerler, kıkırdak mineralizasyonu, kortikal yıkım ve yumuşak doku uzanımı gösterirler. Özellikle agresif tümörlerde, lezyon içerisinde osteosarkom veya pleomorfik sarkom gibi yüksek dereceli bir sarkomatöz dediferansiyasyon gelişebilir. Tanısal güçlükler çoğunlukla düşük dereceli kondrosarkomlarda ortaya çıkar. Yüksek dereceli kondrosarkom ile benign encondromun ayrımı görüntülemeye genellikle kolaydır. Buna karşın, düşük dereceli kondrosarkom ve encondrom ayrımı hem görüntülemeye hem de histopatolojide oldukça zordur(SLICED 2007; Eefting ve ark., 2009).

Direkt grafide çoğunlukla, kondroid matrikse sahip litik lezyon izlenir. Kortikal devamlılığın bozulmadığı endosteal yaylanma sık rastlanır. BT, ince endosteal yaylanma ve gizli kalsifikasyon odaklarını yakalamak açısından faydalıdır (Resim 14).. MRG'de, sıvı içeriği yüksek olan hyalin kıkırdak içeren bu tümörlerde, T2A görüntülerde belirgin hiperintens görünüm tipiktir. Endosteal yaylanma, korteksin aşılması, periost reaksiyonu veya yumuşak doku komponentinin varlığı da MRG ile değerlendirilebilir. Korteksin kesintiye uğraması ve yumuşak doku komponentinin varlığı, daha yüksek dereceli veya dediferansiye kondrosarkom lehine bir bulgudur. Boyut olarak bakıldığında, kondrosarkomlar genellikle 8 cm'den büyük olup, sıklıkla 5 cm'den küçük olan encondromlardan ayrılır(Murphey ve ark., 1998; Geirnaerd ve ark., 1997a, b). Korteks kalınlığının üçte ikisinden fazlasına uzanan endosteal yaylanma, kondrosarkomların %67'sinde, encondromların ise sadece %11'inde görülür(Murphey ve ark., 1998). Tüm vücut kemik sintigrafisinin, encondrom ve düşük dereceli kondrosarkom ayrımında faydasının sınırlı olduğu gösterilmiştir(Ferrer-Santacreu ve ark., 2016). Dinamik kontrastlı MRG'nin

maligniteyi öngörmede değerli olabileceği bildirilmişse de, bu görüş evrensel kabul görmemiştir (Geirnaerdts ve ark., 2000, Flemming ve ark., 2000; Douis ve ark., 2018). Pozitron emisyon tomografisi de encondrom ile düşük dereceli kondrosarkom ayrımında kesin bir sonuç sağlamamaktadır (Subhawong ve ark., 2017). Yüksek dereceli kondrosarkomlar hızlı tanı ve tedavi gerekli olsa da, düşük dereceli kondrosarkomlarda tedavi yönetimi konusunda farklı görüşler söz konusudur. Çünkü bu lezyonlarda malign dönüşüm gelişebilir, ancak bu risk düşüktür ve gerçekleşmesi yıllar alabilir. Bazı çalışmalar düzenli aralıklarla takip yapmanın üstün olduğunu belirtmektedir ancak bu takibin ne sıklıkta ve ne kadar süreyle yapılacağı konusunda görüş birliği yoktur. Bu tür lezyonlara yönelik bir görüntüleme izlem protokolü olan **Birmingham Atypical Cartilage Tumour Imaging Protocol (BACTIP)**, distal femur ile proksimal tibia'daki ve ayrıca proksimal fibula'daki kıkırdak tümörleri için, hangi vakaların taburcu edilip hangilerinin özel merkezlere yönlendirilmesi gerektiğine dair kademeli bir yaklaşım sunmaktadır (Davies ve ark., 2020, Patel ve ark., 2019; Davies ve ark., 2019).

Soliter osteokondromların %1'inden azında kondrosarkoma malign dönüşüm görülebilir. Diyafizler aklazide malign dönüşüm oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir; ancak asemptomatik vakalar da hesaba katıldığında bu oranın %1'i aşmayacağı düşünülmektedir (Voutsinas ve ark., 1983). İskelet maturasyonundan sonra devam eden ağrı ve lezyonda boyut artışı olması, malign dönüşüm lehine klinik belirtiler olarak değerlendirilir.

2.3 Kemik Malin Fibröz Tümörleri

Kemik fibrosarkomu, tüm malign kemik tümörlerinin %5'inden daha azını oluşturan nadir bir malign tümördür. Histolojik olarak, balık sırtı (herringbone) dizilim gösteren iğsi hücrelerden oluşur. Kollajen üretimi tümörün hücresel farklılaşma düzeyine göre değişir; daha düşük dereceli tümörlerde daha fazla kollajen, daha az hücre ve nükleer atipi görülürken, yüksek dereceli tümörlerde bunların tersi söz konusudur. Fibrosarkomda kıkırdak veya kemik üretimi olmaz.

Vakaların yaklaşık %50'si diz çevresinde ortaya çıkar. Her yaşta görülebilmeye karşın en sık üçüncü ve altıncı dekad arasında rastlanır, cinsiyet baskınlığı bu tümörlerde yoktur. Olguların %20'si Paget hastalığı, kemik enfarktisi, RT almış kemik doku, fibröz displazi veya nonossifiye fibrom gibi önceden var olan lezyonlardan gelişir. Direkt grafide çoğunlukla geniş geçiş zonuna sahip coğrafik tarzda kemik yıkımı mevcuttur. Lezyonlar sıklıkla metafiz yerleşimlidir, ancak epifize doğru uzanım da görülebilir. Çoğunlukla intramedüller olmalarına rağmen korteks merkezli de olabilirler. Kortikal yıkım

ve yumuşak dokuya uzanım sık görülürken, periosteal reaksiyon nadirdir ve matriks mineralizasyonu yoktur. MRG, lokal evreleme ve cerrahi planlamada kullanılır. Bu tümörlerin MRG’de sinyal özellikleri spesifik değildir; çoğu lezyon, T1A görüntülerde kas dokusuna kıyasla izointens/hipointens, T2A görüntülerde ise hiperintens izlenir. Kanama veya nekroz alanları T2A görüntüler sıvı sinyali verebilir ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası çevresel kontrast tutulumu izlenebilir. İleri yaştaki hastalarda, bu görünüm metastaz veya kemik lenfomasiyle ayırt edilemeyebilir(Kumar ve ark., 1990)

2.4 Kemiğin Farklılaşmamış Küçük Yuvarlak Hücreli Kemik Tümörleri

2.4.1 Ewing Sarkomu

Ewing sarkomu (ES), küçük yuvarlak nükleuslu ve silik nükleollü hücrelerden oluşan bir tümör olup histolojik olarak “küçük yuvarlak hücreli” yapısıyla tanımlanır. Hücrelerin farklılaşmamış olması, immünohistokimyasal yöntemler olmaksızın tanı koymayı zorlaştırır. Olguların %95’inde güçlü CD99 ekspresyonu mevcuttur. Çocuklarda ve adolesanlarda osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkla görülen kemik malignitesidir. Hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı bulunur(Qureshi ve ark., 2007). Uzun kemiklerde klasik olarak diafiz bölgesinde görüldüğü belirtilse de, vakaların ancak üçte birinde diafiz yerleşimi saptanır; yaklaşık %60’ı meta-diafizde ortaya çıkar ve olguların yalnızca %13’ü diz çevresinde konumlanır. Direkt grafide, permeatif veya güve yeniği tarzı kortikal yıkım ve soğan zarı tarz periosteal reaksiyonunun izlendiği geniş, agresif kemik lezyonları şeklinde karşımıza çıkarlar. Lezyonlar litik, sklerotik veya litik-sklerotik karışık yapıda olabilir. Diz çevresinde daha çok litik patern gözlenir ve bu lezyonlar litik formdaki osteosarkomla karışabilir. Sklerotik alanlar, tümörün osteoid üretiminden ziyade reaktif kemik oluşumu ile ilişkilidir. Tümör korteksi geçtiğinde periostu kaldırarak klasik soğan zarı tarzında periosteal reaksiyona neden olur (Resim 15). Yaklaşık %27 vakada Codman üçgeni, %50 vakada spiküler tarzda periosteal reaksiyon ve %14’ünde ise patolojik kırık bildirilmiştir(Reinus ve ark., 1992). Periosteal ES’de yumuşak doku kitlesi nedeniyle korteks dış yüzeyinde oyuklanma oluşması tipiktir. Vakaların %80’inde geniş yumuşak doku komponenti mevcuttur. ES’nin lokal evrelemesinde MRG tercih edilir; yumuşak doku komponentinin boyutu ve önemli anatomik yapılarla ilişkisinin ortaya koyulmasında MRG son derece etkili rol oynar. ES’lerde yumuşak doku komponenti kemik komponentinden daha büyük olabilir Lezyonlar T1A görüntülerde kas dokusuna kıyasla hipo-izointens, T2A görüntülerde ise hiperintensdir. Hastalığın sistemik evrelemesi ve takibinde ise toraks BT ve tüm vücut MRG tercih edilebilir.

2.4.2 Primer Kemik Lenfoması

Primer kemik lenfoması (PKL), kemikte ortaya çıkan nadir bir malign lenfoid neoplazmdır. Tüm primer malign kemik lezyonlarının yaklaşık %3,9'unu oluşturur. Olguların yaklaşık %10'u diz çevresinde lokalizedir(Unni, 2010). Vakaların %10-40'ında çok odaklı tutulum görülür. PKL, her yaş grubunda ortaya çıkabilir ve hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Direkt grafide genellikle geniş kemik tutulumu olan agresif kemik lezyonları şeklinde izlenirler. Matris mineralizasyonu beklenmez, ancak reaktif skleroz görülebilir. Periosteal reaksiyon olguların yaklaşık %60'ında görülür ve çoğunlukla lameller tarzdadır. Kortikal yıkım çoğu zaman çok küçük olup, bu yıkım orantısız şekilde büyük bir yumuşak doku komponenti ile birliktelik gösterebilir. PKL, genellikle nörovasküler demeti invaze etmek yerine sarmasıyla dikkat çeker. MRG, medüller tutulumun gösterilmesinde oldukça faydalıdır ve eşlik eden yumuşak doku komponentinin büyüklüğünü de net şekilde ortaya koyar. Çoğu malign kemik lezyonunda olduğu gibi T1A görüntülerde kas dokusu ile izo-hafif hipointens, sıvı duyarlı sekanslarda ise izo-hiperintensitir(Mengiardi ve ark., 2005).

Teşekkür: Bu bölümü hazırlamamda bana desteğini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Semra Duran'a ve her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. İstem Şanal Çamur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR

1. Unni KK (2010) Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,156 cases, 6th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia
2. Ulano A, Bredella MA, Burke P, Ivan Chebib F, Simeone J, Huang AJ, Torriani M, Chang CY (2016) Distinguishing untreated osteoblastic metastases from enostoses using CT attenuation measurements. *AJR Am J Roentgenol* 207(2):362–368
3. Yaniv G, Shabshin N, Sharon M et al (2011) Osteoid osteoma - the CT vessel sign. *Skeletal Radiol* 40(10):1311–1314
4. Liu PT, Kujak JL, Roberts CC, de Chadarevian J-P (2011) The vascular groove sign: a new CT finding associated with osteoid osteomas. *AJR Am J Roentgenol* 196(1):168–173
5. Pottecher P, Sibilleau E, Aho S, Hamze B, Parlier C, Laredo JD, Bousson V (2017) Dynamic contrastenhanced MR imaging in osteoid osteoma: relationships with clinical and CT characteristics. *Skeletal Radiol* 46(7):935–948
6. Mulligan ME. How to Diagnose Enchondroma, Bone Infarct, and Chondrosarcoma. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48(3):262-273. doi:10.1067/J.CPRADIOL.2018.04.002
7. Sadiqi J, Rasouly N, Hamidi H, Siraj S. Radiographic features of Ollier's disease – two case reports. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):58. doi:10.1186/S12880-017-0230-8
8. Narhari P, Haseeb A, Lee S, Singh VA (2018) Spontaneous conventional osteosarcoma transformation of a chondroblastoma: a case report and literature review. *Indian J Orthop* 52(1):87–90. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_495_17
9. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH (2000) Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 20:1407–1434
10. Tanwar YS, Kharbanda Y, Rastogi R, Singh R. Desmoplastic Fibroma of Bone: a Case Series and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2018;9(4):585. doi:10.1007/S13193-018-0767-1
11. Frick MA, Sundaram M, Unni KK, et al. Imaging findings in desmoplastic fibroma of bone: Distinctive T2 characteristics. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(6):1762-1767. doi:10.2214/AJR.184.6.01841762/ASSET/IMAGES/00_04_1148_11.JPEG
12. Błaz M, Palczewski P, Świątkowski J, Gołębiowski M. Cortical fibrous defects and non-ossifying fibromas in children and young adults: The analysis of radiological features in 28 cases and a review of literature. *Pol J Radiol*. 2011;76(4):32. Accessed February 5, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3389949/>

13. Kato H, Kawaguchi M, Miyase R, Iwashima K, Nagano A, Matsuo M. Comparison of MRI Findings among Osteofibrous Dysplasia, Fibrous Dysplasia, and NonOssifying Fibroma of the Long Bone. *Indian J Radiol Imaging*. 2023;33(2):150. doi:10.1055/S-0042-1760363
14. Park JA, Moon SG, Kim NR. Benign Fibrous Histiocytoma with Cystic Change of the Femur: a Case Report. *Investig Magn Reson Imaging*. 2016;20(4):264-268. doi:10.13104/IMRI.2016.20.4.264
15. Kaplan PA, Murphey M, Greenway G, Resnick D, Sartoris DJ, Harms S (1987) Fluid-fluid levels in giant cell tumors of bone: report of two cases. *J Comput Tomogr* 11(2):151–155
16. Hudson TM, Schiebler M, Springfield DS, Enneking WF, Hawkins IF Jr, Spanier SS (1984) Radiology of giant cell tumors of bone: computed tomography,
17. arthro-tomography, and scintigraphy. *Skeletal Radiol*
18. 11(2):85–95
19. Anchan C (2008) Giant cell tumor of bone with secondary aneurysmal bone cyst. *Int J Shoulder Surg* 2(3):68
20. Li L, Bui MM, Zhang M, Sun X, Han G, Zhang T, Huang X, Ding Y (2019) Validation of fluorescence *in situ* hybridization testing of *USP6* gene rearrangement for diagnosis of primary aneurysmal bone cyst. *Ann Clin Lab Sci* 49(5):590–597
21. Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK (2003) Solid variant of aneurysmal bone cysts in long tubular bones: giant cell reparative granuloma. *AJR Am J Roentgenol* 180(6):1681–1687
22. Mascard E, Gomez-Bouchet A, Lambot K. Bone cysts: Unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2015;101(1):S119-S127. doi:10.1016/J.OTSR.2014.06.031
23. Kushchayeva YS, Kushchayev S V., Glushko TY, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging*. 2018;9(6):1035. doi:10.1007/S13244-018-0666-6
24. Kinnunen AR, Sironen R, Sipola P. Magnetic resonance imaging characteristics in patients with histopathologically proven fibrous dysplasia—a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2020;49(6):837-845. doi:10.1007/S00256-020-03388-X/TABLES/14
25. Prabowo Y, Kamal AF, Kodrat E, Prasetyo M, Maruanaya S, Efar TS. Parosteal Osteosarcoma: A Benign-Looking Tumour, Amenable to a Variety of Surgical Reconstruction. *Int J Surg Oncol*. 2020;2020:4807612. doi:10.1155/2020/4807612
26. Khanna M, Delaney D, Tirabosco R, Saifuddin A (2008) Osteofibrous dysplasia, osteofibrous dysplasia-like adamantinoma and adamantinoma: correlation of radiological imaging features with surgical histology and

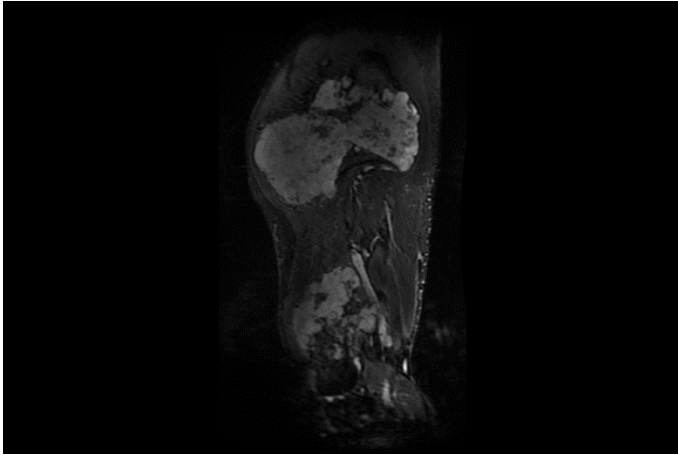
- assessment of the use of radiology in contributing to needle biopsy diagnosis. *Skeletal Radiol* 37:1077–1084
27. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW et al (eds) (2019) WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 5th edn. Lyon, International Agency for Research on Cancer
 28. Murphey MD, Jelinek JS, Temple HT, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. *Radiology*. 2004;233(1):129-138. doi:10.1148/RADIOL.2331030326
 29. Discepolo F, Powell TI, Nahal A. Telangiectatic Osteosarcoma: Radiologic and Pathologic Findings1. <https://doi.org/10.1148/rg292085150>. 2009;29(2):380-383. doi:10.1148/RG.292085150
 30. Geirnaerdt MJA, Hermans J, Bloem JL, Kroon HM, Pope TL, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW (1997a) Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade I chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 169:1097–1104
 31. Geirnaerdt MJ, Hermans J, Bloem JL et al (1997b) Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 169:1097–1104
 32. Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group (2007) Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 89(10):2113–2123
 33. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerdt MJ et al (2009) EuroBoNeT consortium. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 33(1):50e7
 34. Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR et al (1998) Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. *Radiographics* 18:1213–1237
 35. Ferrer-Santacreu EM, Ortiz-Cruz EJ, Diaz-Almiron M et al (2016) Enchondroma versus chondrosarcoma in long bones of appendicular skeleton: clinical and radiological criteria follow-up. *J Oncol* 82:62079
 36. Geirnaerdt MJA, Hogendoorn PCW, Bloem JL, Taminiau AHM, van der Woude HJ (2000) Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 214:539–546
 37. Flemming DJ, Murphey MD (2000) Enchondroma and chondrosarcoma. *Semin Musculoskelet Radiol* 4:59–71
 38. Douis H, Parry M, Vaiyapuri S, Davies AM (2018) What are the differentiating clinical and MRI-features of enchondromas from low-grade chondrosarcomas? *Eur Radiol* 28(1):398–409

39. Subhawong TK, Winn A, Shemesh SS et al (2017) F-18 FDG PET differentiation of benign from malignant chondroid neoplasms: a systematic review of the literature. *Skeletal Radiol* 46(9):1233–1239
40. Davies AM, Patel A, James SL, Azzopardi C, Botchu R (2020) An imaging protocol for the management of central cartilage tumours of the proximal fibula. *Clin Radiol* 75(9):714.e1–714.e6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.040>. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32665062
41. Patel A, Davies AM, Botchu R, James S (2019) A pragmatic approach to the imaging and follow-up of solitary central cartilage tumours of the proximal humerus and knee. *Clin Radiol* 74(7):517–526
42. Davies AM, Patel A, James SL, Botchu R (2019) A retrospective validation of an imaging protocol for the management of solitary central cartilage tumours of the proximal humerus and around the knee. *Clin Radiol* 74(12):962–971. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.08.017>. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31587800
43. Voutsinas S, Wynne-Davies R (1983) The frequency of malignant change in diaphyseal aclasis and neurofibromatosis. *J Med Genet* 20:345–349
44. Kumar R, Madewell JE, Lindell MM, Swischuk LE. Fibrous lesions of bones. <https://doi.org/10.1148/radiographics1022158129>. 1990;10(2):237-256. doi:10.1148/RADIOGRAPHICS.10.2.2158129
45. Qureshi A, Qureshi GA, Hassan M (2007) A case of Ewing's sarcoma involving cervical spine. *Am Eur J Sci Res* 2(01):57–59
46. Reinus WR, Gehan EA, Gilula LA, Nesbit M (1992) Plain radiographic predictors of survival in treated Ewing's sarcoma. IESS Committee. *Skeletal Radiol* 21(5):287–291. <https://doi.org/10.1007/BF00241765>. PMID: 1502579
47. Mengiardi B, Honegger H, Hodler J, Exner UG, Csherhati MD, Brühlmann W. Primary lymphoma of bone: MRI and CT characteristics during and after successful treatment. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(1):185-192. doi:10.2214/AJR.184.1.01840185/ASSET/IMAGES/01_04_0019_06C.JPEG

RESİMLER



Resim 1. Osteoid osteoma



Resim 2. Ollier hastalığı



Resim 3. Epifiz plağı açık olan hastada kondroblastom



Resim 4. Osteokondrom



Resim 5. Fibröz kortikal defekt



Resim 6. Epifiz plağı kapalı hastada dev hücreli tümör



Resim 7. Anevrizmal kemik kisti (sıvı-sıvı seviyelenmeleri)



Resim 8. Liposarkom (PET-BT’de hipermetabolik aktivite)



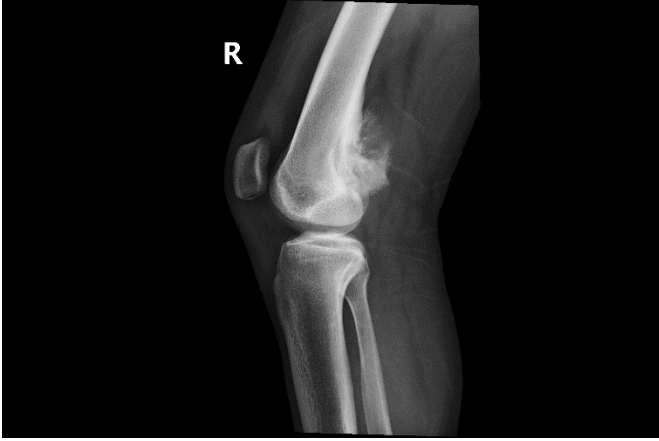
Resim 9. Fibröz displazi (Buzlu cam görüntüsü)



Resim 10. Osteofibröz displazi (Tipik yerleşim yeri)



Resim 11. Sol femurda osteosarkom (Codman üçgeni)



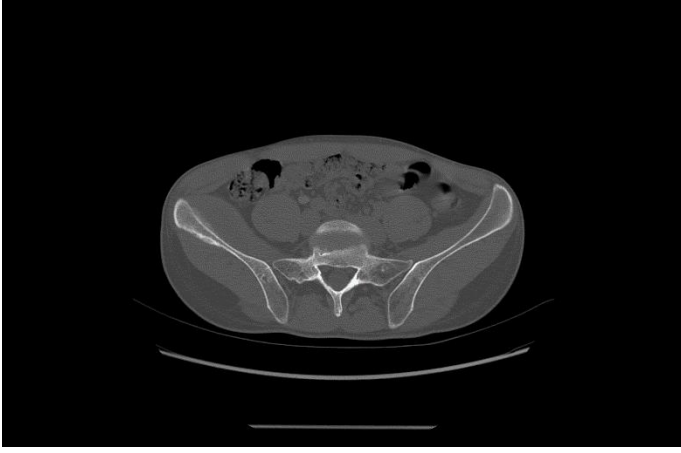
Resim 12. Parosteal osteosarkom (Tipik yerleşim yeri)



Resim 13. Periosteal osteosarkom



Resim 14. Kondrosarkom



Resim 15. Sağ iliak kanatta Ewing sarkomu (malign periost reaksiyonu)

BÖLÜM 19

Kadın Sağlığında Oyunlaştırma

Süheyla Demirtaş Alpsalaz¹

¹ Uzman Hemşire, Sağlık Bakanlığı, ORCID: 0000-0002-7665-4428

Giriş

Kadın sağlığı, yalnızca biyolojik süreçleri değil, aynı zamanda psikososyal faktörleri de içeren geniş bir alan olarak değerlendirilmektedir. Üreme sağlığı, adet döngüsü yönetimi, doğum öncesi ve sonrası bakım, menopoz, kronik hastalıkların önlenmesi ve zihinsel sağlık gibi pek çok konu, kadın sağlığı alanında ele alınan başlıca başlıklardır. Bu konulara yönelik farkındalık oluşturmak ve bireylerin sağlıklı yaşam alışkanlıkları kazanmasını sağlamak, sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biridir. Ancak geleneksel sağlık eğitimleri ve bilgilendirme yöntemleri, çoğu zaman pasif öğrenmeye dayanmakta ve bireylerin sürekli katılımını sağlamakta yetersiz kalmaktadır.

Son yıllarda sağlık sektöründe yenilikçi yaklaşımlar ön plana çıkarken, oyunlaştırma (gamification), bireylerin sağlık süreçlerine katılımını artırmak amacıyla kullanılan etkili yöntemlerden biri haline gelmiştir. Oyunlaştırma, oyun mekanizmalarının oyun dışı alanlara entegre edilmesiyle, kullanıcıların motivasyonunu artırarak, belirli bir konuya daha fazla ilgi göstermelerini sağlamaktadır. Kadın sağlığı özelinde oyunlaştırmının kullanımı, bireylerin sağlıklarını daha bilinçli bir şekilde yönetmelerine yardımcı olabilir. Örneğin, adet döngüsü takibi için geliştirilen uygulamalarda puan sistemleri, hatırlatıcılar ve ödüller gibi oyunlaştırma unsurları, kullanıcıların düzenli olarak bilgilerini girmesini teşvik etmektedir.

Oyunlaştırma teknikleri yalnızca bireylerin sağlık verilerini takip etmelerini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda uzun vadede davranış değişikliklerini destekleyerek sağlıklı alışkanlıklar kazandırır. Örneğin, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi teşvik eden uygulamalar, kullanıcılara günlük hedefler sunarak onları motive edebilir. Adımlarını artıran veya sağlıklı beslenme hedeflerini tamamlayan bireyler, rozetler veya ödüller kazanarak süreçten keyif alabilir. Bu tür etkileşimli sistemler, geleneksel eğitim yöntemlerine kıyasla daha sürdürülebilir sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir.

Kadın sağlığı alanında oyunlaştırmının etkili bir şekilde uygulanması, psikolojik motivasyon unsurlarını da dikkate almalıdır. Özyeterlik (self-efficacy), topluluk desteği ve içsel motivasyon gibi faktörler, bireylerin sağlıkla ilgili olumlu alışkanlıklar geliştirmesinde kritik bir rol oynar. Oyunlaştırılmış sağlık uygulamaları, sosyal etkileşimi teşvik ederek kullanıcıların birbirleriyle deneyim paylaşmalarına da olanak tanıyabilir. Bu durum, özellikle kronik hastalık yönetimi veya doğum sonrası depresyon gibi konularda kadınlar için destekleyici bir topluluk oluşturulmasını sağlayabilir.

Öte yandan, oyunlaştırma uygulamalarının etik boyutu da göz ardı edilmemelidir. Kullanıcıların mahremiyetinin korunması, verilerin güvenliği ve bireylerin bağımsız karar alma yetilerinin desteklenmesi gibi hususlar, oyunlaştırılmış sağlık uygulamalarının başarılı olabilmesi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, oyunlaştırma tasarımlarının bireylerin stres düzeyini artırmayacak şekilde planlanması, rekabetçi unsurların olumsuz psikolojik etkiler yaratmaması adına dikkatle ele alınmalıdır.

Sonuç olarak, kadın sağlığında oyunlaştırmının kullanımı, bireylerin sağlık bilincini artırmak, uzun vadeli davranış değişiklikleri sağlamak ve sağlık hizmetlerine erişimi daha etkili hale getirmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Ancak bu süreçte, oyunlaştırma tekniklerinin bilimsel temellere dayanarak tasarlanması, kullanıcı dostu ve etik standartlara uygun bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Bu alandaki gelişmelerin takip edilmesi ve oyunlaştırmının kadın sağlığı üzerindeki etkilerinin kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmesi, gelecekte daha etkin ve yenilikçi çözümler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Teknolojik ilerlemeler, çeşitli eğitim ortamlarını mümkün kılmaktadır. Her bireyin eğitim hakkına erişebilmesi için farklı ortamlar aracılığıyla eğitim verilmesi önemlidir (Güler, 2015).

Oyunlaştırma, "oyun tasarımı unsurlarının oyun dışı bağlamlarda uygulanması" olarak tanımlanabilir (Deterding vd., 2011). Bu yaklaşım, motivasyon, öğrenmeye teşvik, problem çözme ve iletişim kurma gibi alanlarda etkili ve ilgi çekici bir araç olabilir (Deterding vd., 2011; Güler, 2015; Kapp vd., 2014; Zichermann & Linder, 2010).

Oyunlaştırma, üç ana kategori üzerinden açıklanabilir: Dinamikler, mekanizmalar ve bileşenler (Werbach & Hunter, 2012). Bu yapılar, oyunlaştırma unsurlarını içeren bir piramit şeklindedir. Dinamikler, oyun tasarımının temel bileşenlerini (duygular, sınırlamalar, hikaye anlatımı vb.) içerirken, mekanizmalar, geri bildirim, meydan okuma ve şans gibi unsurları tanımlar. Bileşenler ise, dinamikler ve mekanizmaların somut örnekleridir; başarı, avatarlar, rozetler, lider tahtaları, seviyeler ve puanlar gibi. Ayrıca, oyunlaştırma ile benzer olan bazı kavramlar da bulunmaktadır. Oyun ve ciddi oyunlar bunlar arasında yer alır ve her ikisi de Yunanca paidia ve ludus kavramlarına dayanır (Deterding vd., 2011; Güler, 2015).

Oyun kavramının gözlemlenebilir, serbest ve davranışsal yönü, paidia (oyun oynama) terimiyle tanımlanırken; kurallara ve hedeflere dayalı, yapılandırılmış kısmı ise ludus (oyunlaştırma) olarak adlandırılır (McGonigal, 2011; Thomas &

Lupton, 2015). Oyun, belirli çerçevelerle sınırlandırılmış bir çatışma ortamında oyuncuların etkileşime girdikleri bir etkinlik şeklinde tanımlanır (Salen & Zimmerman, 2004). Oyunlaştırmaya yakın bir diğer kavram ciddi oyunlardır. Ciddi oyunlar, oyun unsurları ve oyun temelli düşünce yapılarıyla bireyleri belirli bir alanda eğitmek için tasarlanırlar (Kapp vd., 2014).

Bu tür oyunlar, yalnızca eğlenceden daha fazlasını amaçlayan oyunlardır. Eğitim amaçlı oyunlar (teaching game), simülasyon oyunları (simulator), anlam taşıyan oyunlar (meaningful game) ve belirli bir hedefe yönelik oyunlar (purposeful game) olarak farklı kategorilerde incelenebilir (Marczewski, 2013; Marczewski, 2016).

Oyunlaştırma, eğitim, pazarlama, ekonomi, politika, tanıtım, reklam ve sağlık gibi alanlarda bireyleri eğitmek ve yönlendirmek için oyunların kullanıldığı bir yöntemdir. Bu oyunlar, motivasyon, hedef, ödül ve başarı gibi unsurlar etrafında şekillenir ve hedeflere ulaşmada etkili bir araç olarak görülür.

1. Oyunlaştırma Kavramı ve Sağlık Alanındaki Uygulamaları

Sağlık alanına uyarlanan oyunlar, hem sağlık çalışanlarının işlerini kolaylaştırmak hem de sağlık okuryazarlığını artırmak açısından faydalıdır. Oyunlaştırma, sigara bırakma, obeziteyle mücadele, düzenli egzersiz yapma, dengeli beslenme, bağımlılıklarla savaşma gibi konuları eğlenceli hale getirir. Bu uygulamalar, hastane içi rotaların belirlenmesi, egzersiz programları oluşturulması, ilaç kullanım hatırlatıcıları gibi konularda yardımcı araçlar sunar. Oyunlaştırma, sağlık okuryazarlığını daha eğlenceli ve hatırlatıcı bir hale getirir. Her ne kadar sağlık alanında oyunlaştırmının bazı olumsuz yönleri olsa da, genel olarak olumlu katkılar sağladığı görülmektedir. Gençlerin dijital teknolojiyi etkin kullanması, oyunlaştırmının sağlık alanındaki etkisinin gelecekte daha da artacağına işaret etmektedir. Dijital sağlık uygulamalarının hızlı erişilebilir olması, sağlık okuryazarlığını geliştirme açısından önemli bir potansiyel taşır. Oyunlaştırma, bireylerin sağlık davranışlarında kalıcı ve olumlu değişiklikler yaratma konusunda güçlü bir araçtır. Araştırmalar, oyunlaştırmının fiziksel aktivite gibi sağlıkla ilgili birçok olumlu etkiyi artırabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda oyunlaştırma, sağlık okuryazarlığının temelini oluşturan anlayış ve kavrayış yeteneklerini geliştirebilir (Duğan, 2022).

Sağlık sektöründe oyunlaştırma uygulamaları, ödül ve ceza sistemleri ile kullanıcı davranışlarını yönlendirebilir. Sosyal bilişsel kuram, bireylerin davranışlarının kendi eylemleriyle şekillendiğini savunur ve ödüllendirilen davranışların gelecekte devam etme olasılığını artırırken, cezalandırılan

davranışların tekrarlanma olasılığını düşürür. Oyunlaştırma, öz belirleme kuramı doğrultusunda, bireylerin kendi seçimleriyle, dışsal teşviklerden bağımsız olarak davranışlarını şekillendirmelerini vurgular. Ayrıca, deneyimsel öğrenme, insanların hayatları boyunca kazandıkları deneyimlerle öğrenmelerini ifade eder ve bu süreç, sağlık sektöründeki oyunlaştırmanın başarısını açıklamak için önemli bir kavramdır. İnsanlar hayatları boyunca deneyimlerinden bir şeyler öğrenirler. Bu öğrenme oyun metrikleri ile desteklendiğinde kalıcılığı yakalar. Bireyler belirlenen hedeflere zorla yönlendirilmemelidir. Bireyin hayatında uyguladığı olumsuz bir davranış var ise bireyin olumsuz davranışlarını mümkün olduğunca olumlu hale getirmek ve mevcut olumlu davranışlarını pekiştirerek sürekliliğini sağlamaktır. Sağlık söz konusu olduğunda, bu davranış değişiklikleri daha da kritik bir öneme sahiptir. Sağlık alanındaki tedavi teknolojilerinin hızla gelişmesi, mobil sağlık uygulamaları pazarının da önemli ölçüde büyümesini sağlamıştır (Tüfekçi, 2016).

Oyunlaştırma yöntemini inceleyen bir derleme, web tabanlı sağlık müdahalelerine oyunlaştırma unsurlarının eklenmesinin, deneyimi geliştirerek ilgiyi ve eğlenceliği artırabileceğini göstermiştir (Brown vd., 2016).

Tayal ve Rajagopal, pandemi sonrası sağlık süreçlerindeki aksaklıklar sırasında sağlık gamifikasyonunun sürdürülebilirlik açısından etkisini inceleyen bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada, bilgi teknolojileri (IT) sektöründeki kadın çalışanların gamifiye edilmiş sağlık takip araçlarını kullanma niyetleri analiz edilmiştir. Yapılan anket çalışmasında, oyunlaştırılmış sağlık izleme uygulamalarının kullanıcıların sağlıkla ilgili motivasyonlarını ve etkileşimlerini artırdığı belirlenmiştir. Özellikle, öz-belirleme kuramı çerçevesinde bireysel özerklik, yeterlilik ve ilişkili olma duygusunun sağlık katılımına etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler, gamifikasyonun bireylerin sağlık yönetimi üzerindeki olumlu etkisini ortaya koyarak, bu tür uygulamaların sağlık sürdürülebilirliği açısından önemli bir araç olduğunu göstermiştir (Tayal & Rajagopal, 2024).

Wen ve Guo, fitness sistemleri için oyunlaştırma stratejilerinin ikna ediciliğini araştırarak, oyun kullanıcı tipleri ile sağlık inançlarını bir araya getirmiştir. Hexad kullanıcı tipi modeliyle bütünleşen, bireylerin oyunlaştırılmış fitness uygulamalarının daha iyi sağlık davranışı müdahaleleri elde etmelerine yardımcı olduğunu belirtmiştir (Wen & Guo, 2023).

Khaled, Nablus Üniversitesi'nde lisans düzeyindeki yetişkin sağlığı hemşireliği öğrencileri arasında oyunlaştırmanın öğrenme çıktıları üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada oyunlaştırmanın öğrencilerin öğrenme süreçlerine

olumlu katkı sağladığını ve daha yüksek akademik performansa yol açtığını belirtmiştir ve hemşirelik eğitiminde oyunlaştırma tekniklerinin entegrasyonunu önermektedir (Khaled & Asia, 2024).

Homm, depresyon yaşayan genç yetişkinler için destekleyici bir mobil uygulamanın kavramsallaştırılması ve tasarım sürecini incelediği çalışmasında, oyunlaştırma unsurlarının ve sosyal destek özelliklerinin entegrasyonunun kullanıcıların uygulamaya bağlılığını artırmada etkili olduğunu ve psikolojik iyi oluşlarını desteklediğini ortaya koymuştur (Six vd., 2021).

Bagha ve arkadaşları oyunlaştırılmış eğitimin hipertansiyon ve diyabet yönetimi konusunda asistan bilgisinde önemli bir iyileşmeye yol açtığını belirtmiştir (Bagha vd., 2024).

Yapılan araştırmalar, oyun tasarımının kişiye özel hale getirilmesinin, öğrenenlerin motivasyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Motivasyonu artıran faktörler arasında, belirli bir süre boyunca bölgesel hedeflere ulaşma çabası, belirli bir süre boyunca belirlenen öğrenme hedefi, takım çalışmasının kullanılması ve rozet gibi ödüllerin dışında öne çıkanlar yer alır. Kazanılan rozetler ve seviyelerin artması, motivasyonu güçlendirerek, öğrenmeyi daha eğlenceli ve kalıcı hale getirir (Bulut vd., 2023).

Kadın sağlığı alanında oyunlaştırma uygulamaları, son yıllarda giderek artan bir ilgiyle karşılanmaktadır. Bu uygulamalar, kadınların sağlık okuryazarlığını artırmak, sağlık davranışlarını iyileştirmek ve sağlık hizmetlerine erişimlerini kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Oyunlaştırma, oyun tasarım unsurlarının oyun dışı ortamlarda kullanılması olarak tanımlanır ve motivasyonu artırmak, katılımı teşvik etmek gibi amaçlarla uygulanır. Özellikle dijital sağlık uygulamalarında oyunlaştırma teknikleri, kullanıcıların ilgisini çekmek ve sağlıkla ilgili bilgileri daha erişilebilir kılmak için kullanılmaktadır.

2. Kadın Sağlığında Oyunlaştırma Uygulamaları

Kadın sağlığında oyunlaştırma, sağlık davranışlarını teşvik eden, bireylerin sağlık süreçlerine katılımını artıran ve uzun vadeli olumlu alışkanlıklar geliştirmeyi hedefleyen yenilikçi bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir. Son yıllarda, dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte, oyunlaştırma tekniklerinin sağlık alanında nasıl etkili bir şekilde kullanılabileceğine dair akademik çalışmalar giderek artmıştır. Bu kapsamda yapılan araştırmalar, oyunlaştırmanın motivasyon artırıcı etkisini, kullanıcı bağlılığını nasıl

güçlendirdiğini ve sağlık sonuçları üzerindeki potansiyel etkilerini ele almaktadır.

Bu bölümde, kadın sağlığında oyunlaştırmaya yönelik mevcut literatür incelenerek, bu alanda gerçekleştirilen çalışmaların temel bulguları değerlendirilecektir. Kadın sağlığına yönelik oyunlaştırma uygulamaları, çeşitli alanlarda karşımıza çıkmaktadır:

Samonte ve arkadaşları, IoT tabanlı bir gebelik sağlık izleme sisteminin kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada, mevcut gebelik sağlık uygulamalarının kullanılabilirlik sorunlarını belirlemek ve bu sorunları aşmada IoT destekli süreç akışlarının etkisini incelemek amaçlanmıştır. Literatür taramasında, gebelik izleme uygulamalarında en sık karşılaşılan sorunların, düşük etkinlik, kullanıcı dostu olmayan arayüzler ve aşırı bilgi yüklemesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizler, IoT entegrasyonunun veri kaydı ve kullanıcı etkileşimini artırmada kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Çalışma, Nielsen'in kullanılabilirlik ilkeleri temelinde geliştirilen bir sistemin, önceki yöntemlere kıyasla daha etkili ve kullanıcı dostu olabileceğini göstermektedir (Jane Samonte vd., 2022).

Lupton ve Thomas, gebelikle ilgili mobil uygulamaların eleştirel söylem analizini gerçekleştirerek bu uygulamaların hamile kadın ve fetus temsillerini nasıl şekillendirdiğini incelemiştir. Çalışma, özellikle bu uygulamalarda kullanılan ludifikasyon ve oyunlaştırma stratejilerine odaklanmıştır. Analizler, hamileliği tüketim odaklı, eğlenceli ve yaratıcı bir deneyim olarak sunan bu stratejilerin, hamile ve fetus bedenine ilişkin algıları etkilediğini ortaya koymuştur (Thomas & Lupton, 2015).

Monte ve arkadaşları, hamile kadınlara yönelik sağlık uygulamalarında oyunlaştırma unsurlarının kullanımını analiz eden bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma, bu tür uygulamaların kullanıcıların fiziksel aktivite yönetimi üzerindeki etkisini ve kullanıcı koruma mekanizmalarını incelemektedir. Araştırma, mobil sağlık teknolojilerinin hızla yaygınlaşmasıyla birlikte, uygulamaların kullanıcı değerlendirmesi, reçeteleme ve yönetim süreçlerini nasıl ele aldığını değerlendirmiştir. **Uygulamaların çoğunun sağlık profesyonelleri tarafından tasarlanmadığı veya denetlenmediği**, dolayısıyla kullanıcı güvenliği açısından risk oluşturabileceği belirlenmiştir (Do Monte vd., 2021).

Sardi, mobil sağlık çözümlerinde oyunlaştırma kullanımını inceleyerek, kan bağışçılarını motive etmek için ödüllendirme sistemleri, liderlik tabloları ve rozetler; doğum sonrası bakım için ise hatırlatıcılar ve etkileşimli içerikler içeren

model geliştirmiştir. Oyunlaştırılmış uygulamaların kullanıcı bağlılığını artırdığını belirtmiştir (Carnicer-Pont vd., 2019).

Brazil ve arkadaşları, meme muayenesi pratiği için haptik ve oyunlaştırma destekli bir sanal ortam geliştirmiştir. Model, altı serbestlik derecesine sahip haptik cihazlar kullanarak meme muayenesinde dokunsal geri bildirim sağlamaktadır. Sistem, doku deformasyonu ve iğne yerleştirme süreçlerini gerçek zamanlı olarak hesaplayarak görsel gerçekçiliği artırmaktadır. Simülasyonlar, oyunlaştırma unsurlarının kullanıcı bağlılığını güçlendirdiğini ve eğitim sürecini hızlandırdığını göstermektedir. Ayrıca, modelin dinamik tümör konumlandırma özelliği, öğrencilere farklı senaryolarla pratik yapma imkânı sunarak geleneksel yöntemlere kıyasla daha etkili bir eğitim süreci sağladığını ortaya koyduğunu belirtmiştir (Brazil vd., 2017).

Putri ve arkadaşları, hamile kadınların bilgi düzeylerini ve tutumlarını geliştirmek amacıyla oyunlaştırmaya dayalı bir antenatal eğitim modeli geliştirmiştir. Model, geleneksel eğitim yöntemlerine kıyasla daha etkileşimli ve motive edici bir yaklaşım sunmak için yılanlar ve merdivenler oyunundan uyarlanmıştır. Çalışmada, 10 gün boyunca bir grup hamile kadına oyun tabanlı eğitim, diğer bir gruba ise hamilelik kitapıklarıyla geleneksel eğitim verilmiştir. Oyunlaştırılmış eğitimin bilgi ve tutum düzeylerinde anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir. Modelin antenatal sınıflarda uygulanabilir olduğu ve hamile kadınların bilinçlenmesini artırmada etkili bir yöntem sunduğu belirlenmiştir (Putri vd., 2020).

Barreto ve arkadaşları, hamile kadınlara yönelik eğitim ve bilinçlendirme süreçlerini desteklemek amacıyla Higia Way adlı oyunlaştırılmış bir mobil uygulama geliştirmiştir. Model, hamile kadınların bilgi düzeyini ve farkındalığını artırmada etkili bir yöntem olarak belirtilmiştir (Barreto vd., 2024).

Carnicer-Pont ve arkadaşları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) hakkında partner bilgilendirmesini teşvik etmek amacıyla yeni iletişim teknolojilerini ve oyunlaştırmayı içeren "Notijoves" adlı bir mobil uygulama geliştirmiştir. Oyunlaştırılmış müdahale grubundaki katılımcıların, partnerlerine hastalıklarını bildirme oranlarının, geleneksel bildirim yöntemlerini kullananlara kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmiştir (Carnicer-Pont vd., 2019).

Martínez-Galiano ve arkadaşları, cinsel ve üreme sağlığı bakımında bilgi ve becerileri değerlendirmek amacıyla senaryo simülasyonları içeren bir kaçış odası modeli kullanmıştır. Çalışma, nesnel yapılandırılmış klinik sınav (**OSCE**) yöntemiyle birleştirilen oyunlaştırılmış kaçış odası deneyiminin hem öğrencilerin

bilgi düzeylerini hem de uygulama becerilerini geliştirme potansiyelini sahip etkili bir araç olarak belirtilmiştir (Martínez-Galiano vd., 2024).

Bulut ve Gölbaşı (2023) tarafından yürütülen bir çalışmada, oyunlaştırma tekniği ile tasarlanan eğitim programının, kadınların emzirme süreçlerine olumlu katkı sağladığı belirtilmiştir (Bulut vd., 2023).

Şendir (2013), kadın sağlığı hemşireliği eğitiminde simülasyon kullanımının, öğrencilerin bilgi, beceri ve tutumlarını geliştirmede etkili olduğunu belirtmektedir. Simülasyon, gerçeğe en yakın klinik durumları yaratarak, öğrencilerin deneyim kazanmalarını sağlamaktadır (Şendir, 2014).

3. Oyunlaştırmanın Kadın Sağlığına Etkileri

Oyunlaştırma uygulamalarının kadın sağlığı üzerindeki etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- **Motivasyon Artışı:** Oyunlaştırma, kadınların sağlıkla ilgili bilgilere erişim ve bu bilgileri uygulama konusundaki motivasyonlarını artırabilir. Özellikle dijital araçlar aracılığıyla sunulan oyunlaştırılmış içerikler, kullanıcıların ilgisini çekmekte ve öğrenmeyi eğlenceli hale getirmektedir (Duğan, 2022).
- **Davranış Değişikliği:** Oyunlaştırma teknikleri, kadınların sağlık davranışlarını olumlu yönde değiştirmede etkili olabilir. Örneğin, emzirme konusunda oyunlaştırılmış eğitim programları, annelerin emzirme konusundaki bilgi ve becerilerini artırarak, emzirme sürecini destekleyebilir (Bulut vd., 2023).
- **Sağlık Okuryazarlığının Gelişimi:** Oyunlaştırma, sağlık okuryazarlığının temelini oluşturan anlama ve kavrama yeterliliğini geliştirebilir. Bu sayede, kadınlar sağlıkla ilgili bilgileri daha iyi anlayabilir ve uygulayabilirler (Bulut vd., 2023).

4. Oyunlaştırmanın Sınırlılıkları ve Zorlukları

Her ne kadar oyunlaştırma, kadın sağlığında olumlu etkiler sunsa da, bazı sınırlılıkları ve zorlukları da beraberinde getirmektedir:

- **Dijital Erişim Sorunları:** Tüm kadınların dijital araçlara ve internet erişimine sahip olmaması, oyunlaştırma uygulamalarının ulaşılabilirliğini kısıtlayabilir (Duğan, 2022).

- **Dijital Okuryazarlık:** Dijital okuryazarlık düzeyi düşük olan kadınlar, oyunlaştırılmış uygulamaları kullanmada zorluk yaşayabilirler (Duğan, 2022).
- **Kültürel Uyum:** Oyunlaştırma uygulamalarının kültürel olarak uygun ve kabul edilebilir olması önemlidir. Farklı kültürel arka planlara sahip kadınlar için uygulamaların uyarlanması gerekebilir.

5. Gelecek Araştırmalar İçin Öneriler

Kadın sağlığında oyunlaştırma uygulamalarının etkilerini daha kapsamlı bir şekilde anlamak için gelecekteki araştırmaların aşağıdaki alanlara odaklanması önerilmektedir:

- **Uzun Vadeli Etkiler:** Mevcut çalışmalar genellikle kısa vadeli etkileri incelemektedir. Oyunlaştırmanın uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.
- **Farklı Kültürler ve Toplumsal Yapılar:** Oyunlaştırma uygulamalarının farklı kültürlerde ve sosyoekonomik yapılara sahip topluluklarda nasıl bir etki yarattığını belirleyen çalışmalar gereklidir.
- **Yeni Teknolojilerin Entegrasyonu:** Sanal gerçeklik (VR), yapay zeka (AI) ve artırılmış gerçeklik (AR) gibi yeni teknolojilerin oyunlaştırma içerisinde kullanımının etkileri araştırılmalıdır.
- **Kullanıcı Deneyiminin Derinlemesine Analizi:** Kadınların oyunlaştırma için geliştirilen uygulamaları nasıl deneyimlediği ve bu deneyimlerin sağlık davranışlarını nasıl değiştirdiği konusunda daha ayrıntılı analizler yapılmalıdır (Garip vd., 2022).

Oyunlaştırma, kadın sağlığının çeşitli alanlarında uygulanabilir ve farklı faydalar sağlayabilir. Bunlar arasında:

- **Jinekolojik Sağlık:** Kadınların adet döngüsü takibi, hormon dengesi ve üreme sağlığı konularında bilgilendirilmesi için oyunlaştırma uygulamaları geliştirilebilir
- **Gebelik ve Doğum:** Hamilelik takibi, doğum eğitimi ve postpartum destek süreçlerinde oyunlaştırma teknikleri, annelerin bilgi seviyelerini artırabilir
- **Emzirme ve Bebek Bakımı:** Annelerin emzirme konusundaki farkındalığını ve becerilerini artırmak için interaktif ve oyun bazlı eğitim materyalleri kullanılabilir
- **Kanser Farkındalığı ve Tarama Programları:** Meme kanseri, rahim ağzı kanseri gibi hastalıkların erken teşhisini teşvik etmek için oyun bazlı bilinçlendirme kampanyaları tasarlanabilir
- **Menopoz ve Yaşlılık Süreci:** Kadınların menopoz döneminde fiziksel ve psikolojik sağlıklarını destekleyen oyunlaştırma teknikleri geliştirilebilir
- **Psikolojik Sağlık:** Anksiyete, depresyon ve stres yönetimi gibi alanlarda kadınların mental sağlığını destekleyen oyunlaştırma uygulamaları yaygınlaştırılabilir

6. Sonuç

Kadın sağlığında oyunlaştırma, motivasyonu artırma, sağlık okuryazarlığını geliştirme ve sağlıklı davranış değişikliklerini teşvik etme gibi çeşitli faydalar sunmaktadır. Literatür taraması, oyunlaştırmanın emzirme danışmanlığından kadın sağlığı hemşireliği eğitimine kadar farklı alanlarda başarıyla kullanıldığını göstermiştir. Bununla birlikte, oyunlaştırmanın etkili olabilmesi için dijital erişim eşitsizliği, kültürel uygunluk ve uzun vadeli süreklilik gibi zorlukların da dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, oyunlaştırma tabanlı yaklaşımlar, kadın sağlığını desteklemede etkili bir araç olabilir ve gelecekteki araştırmalar bu alandaki potansiyeli daha da derinlemesine incelemelidir.

Referanslar

- Bagha, Z., Weintraub, S. F., Hsieh, J., Ali, Z., & Block, L. (2024). The Power Of Play: Gamification Vs. Traditional Lecture In Resident Education On Hypertension and diabetes Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(13), 1931. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(24\)03921-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)03921-4)
- Barreto, L. P., Neto, F. M. M., Paiva, M., De Freitas, R. E. T., Rocha, S. R., & Monteiro, B. S. (2024). Gamified mobile application as a didactic strategy for pregnant women: A proposal for health education. *Procedia Computer Science*, 239, 437–444. <https://doi.org/10.1016/J.PROCS.2024.06.191>
- Brazil, A. L., Conci, A., Clua, E., Bittencourt, L. K., & Baruque, L. B. (2017). A virtual environment for breast exams practice with Haptics and gamification. *International Conference on Serious Games and Applications for Health*. <https://doi.org/10.1109/SEGAH.2017.7939273>
- Brown, M., O'Neill, N., van Woerden, H., Eslambolchilar, P., Jones, M., & John, A. (2016). Gamification and Adherence to Web-Based Mental Health Interventions: A Systematic Review. *JMIR mental health*, 3(3), e39. <https://doi.org/10.2196/mental.5710>
- Bulut, Ö. Ü., Gölbaşı, Z., Üniversitesi, L. H., Fakültesi, S. B., Bölümü, E., Ankara, T., Yazar, S., Bölümü, H., Bilgileri, M., & Geçmiş, M. (2023). Dijital Oyun Destekli Web Temelli Emzirme Danışmanlığının Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmanın Protokolü. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 208–221. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jgehes/issue/79567/1188876>
- Carnicer-Pont, D., Loureiro-Varela, E., Manresa, J. M., Martinez, M., Avecilla, À., Montero-Pons, L., & Falguera-Puig, G. (2019). The Notijoves Project: Protocol for a Randomized Controlled Trial About New Communication Technologies and Gamification to Promote Partner Notification of Sexually Transmitted Infections Among Young People. *JMIR research protocols*, 8(6), e12896. <https://doi.org/10.2196/12896>
- Deterding, S., Dixon, D., Khaled, R., & Nacke, L. (2011). From game design elements to gamefulness: Defining “gamification”. *Proceedings of the 15th International Academic MindTrek Conference: Envisioning Future Media Environments*, MindTrek 2011, 9–15. <https://doi.org/10.1145/2181037.2181040>
- Do Monte, W. S., Viana, M. C. B., Kirst, F. V., & De-Bortoli, R. (2021). Health management and user protection: an analysis of gamification elements in applications for pregnant women. *Acta Scientiarum. Technology*, 43(1), e50109. <https://doi.org/10.4025/actascitechnol.v43i1.50109>
- Duğan, Ö. (2022). Dijital Çağda Öğrenme Aracı Olarak Oyunlaştırmanın Sağlık Okuryazarlığı Üzerindeki Rolü. *TRT Akademi*, 7(14), 262–285. <https://doi.org/10.37679/TRTA.960815>

- GARİP Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, A., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tunç Durmuş MEDENİ, A., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, P., & Fakültesi, İ. (2022). Oyunlaştırma Uygulamasının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*, 14(2), 216–235. <https://doi.org/10.55978/SOBIADSD.1158746>
- Güler, E. (2015). Mobil sağlık hizmetlerinde oyunlaştırma. İçinde *Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırmaları Dergisi* (C. 1, Sayı 2, ss. 82–101). Anadolu Üniversitesi. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/auad/issue/3029/42083>
- Jane Samonte, M. C., Shaneal Francesca Franco, B. F., Ocampo, H. A., & Angela Rodriguez, M. F. (2022). *Towards the Development of a Usability Evaluation of A Pregnancy Health Monitoring System Using IoT*. 1337–1346. <https://doi.org/10.46254/NA07.20220307>
- Kapp, K., Blair, L., & Mesch, R. (2014). *The Gamification of Learning and Instruction Fieldbook*.
- Khaled, H. M. H., & Asia, M. (2024). *Impact of Gamification on Learning Outcomes among Undergraduate Adult Health Nursing Students at Nablus University: Mixed Methods*. <http://repository.aaup.edu/jspui/handle/123456789/2671>
- Marczewski, A. (2013). *Gamification A Simple Introduction and a Bit More. E-Book. - References - Scientific Research Publishing.* (y.y.). Tarihinde 02 Mart 2025, adresinden erişildi <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1728454>
- Marczewski, A. (2016). Marczewski's Player and User Types Hexad. İçinde *Even Ninja Monkeys Like to Play: Gamification, Game Thinking and Motivational Design* (C. 24, Sayı 3).
- Martínez-Galiano, J. M., Gonzalez-Cabrera, M., Rodriguez-Almagro, J., & Hernández-Martínez, A. (2024). Evaluation of Knowledge and Competencies in Sexual and Reproductive Health Care Using an Escape Room with Scenario Simulations. *Nursing Reports 2024*, Vol. 14, Pages 683–694, 14(2), 683–694. <https://doi.org/10.3390/NURSREP14020052>
- McGonigal, J. (2011). *Reality is broken : why games make us better and how they can change the world.* Jonathan Cape. <https://www.goodreads.com/book/show/7821348-reality-is-broken>
- Putri, E. C., . R., & Santoso, B. (2020). Antenatal Education Model Based Gamification in Terms of Knowledge and Attitude Among Pregnant Women in the Antenatal Classes. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 5(7), 1181–1184. <https://doi.org/10.38124/IJISRT20JUL786>

- Salen, K., & Zimmerman, E. (2004). Rules of play : game design fundamentals. İçinde *Published in 2004 in Cambridge Mass) by MIT Press*. Cambridge (Mass.) : MIT Press, 2004. <https://lib.ugent.be/catalog/rug01:001370298>
- Şendir, M. (2014). Kadın Sağlığı Hemşireliği Eğitiminde Simulasyon Kullanımı. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 21(3), 205–212. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/fnfn/issue/9011/112308>
- Six, S. G., Byrne, K. A., Tibbett, T. P., & Pericot-Valverde, I. (2021). Examining the Effectiveness of Gamification in Mental Health Apps for Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Mental Health*, 8(11), e32199. <https://doi.org/10.2196/32199>
- Tayal, S., & Rajagopal, K. (2024). Are you game? Health Gamification during disruptions due to the pandemic for sustainability. *International Journal of Information Management Data Insights*, 4(2), 100275. <https://doi.org/10.1016/J.JJIMEI.2024.100275>
- Thomas, G. M., & Lupton, D. (2015). *Playing pregnancy: the ludification and gamification of expectant motherhood in Smartphone apps*. <http://journal.media-culture.org.au/index.php/mcjournal/article/viewArticle/1012>
- Tüfekçi, H. (2016). *Sağlık hizmetlerinde oyunlaştırma tasarımı ve değerlendirmesi* Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/59940>
- Wen, T., & Guo, Y. (2023). Combining Game User Types and Health Beliefs to Explore the Persuasiveness of Gamification Strategies for Fitness Systems. *Communications in Computer and Information Science*, 1833 CCIS, 199–209. https://doi.org/10.1007/978-3-031-35992-7_28
- Werbach, K., & Hunter, D. (2012). *For the Win: The Power of Gamification and Game Thinking in Business, Education, Government, and Social Impact*. Wharton Digital Press.
- Zichermann, G., & Linder, J. (2010). *Mercadotecnia basada en el juego Inspire la fidelidad de sus clientes mediante recompensas, retos y concursos Gabe Zichermann y Joselin Linder*. 5.

BÖLÜM 20

Prostat Kanseri, Prostatektomi ve Potasyum İyon Kanalı Ailesi

Bülent Işık¹ & Erkan Özbay² &
Sami Karagöz³

¹ Doç. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, ORC-ID: 0000-0001-8753-8302, Sorumlu Yazar

² Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, ORC-ID: 0000-0002-8781-3877

³ Dr. Öğ. Ü., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, ORC-ID: 0000-0003-4602-1061

GİRİŞ

En sık teşhis edilen kanser olan prostat kanseri agresif ve agresif olmayan prostat kanseri, yüksek dereceli ve düşük dereceli prostat kanseri veya erken başlangıçlı prostat kanseri (yani 55 yaşından önce ortaya çıkan) ve yavaş prostat kanseri olarak sınıflandırılabilen karmaşık ve heterojen bir kanserdir. Nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar, prostat kanserinin zamanla artan prostat hücrelerindeki mutasyonların neden olduğu genetik dengesizlikten kaynaklanabileceğini göstermektedir (1). Literatürdeki kanıtlar, ekzojen faktörlerin (yani diyet, fiziksel aktivite, cinsel davranış ve meslek) prostat kanseri hastalığının ilerlemesini etkilediğini gösterse de şu anda prostat kanseri için yalnızca 3 iyi bilinen risk faktörü vardır: yaş (yani artan yaşla birlikte artan prostat kanseri riski), etnik köken (yani Afrikalı Amerikalılar arasında artan risk) ve kalıtım (yani birinci basamak akrabalar veya erken başlangıçlı prostat kanserli akrabalar (2, 3).

2020 yılında dünya çapında 1,4 milyondan fazla yeni vaka ve 375.000'den fazla ölümle prostat kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur (4). Ortanca tanı yaşı 66'dır ve hastaların %60'ı 65 yaşından büyük erkeklerde, %20'si ise 75 yaşından büyük erkeklerde teşhis edilir (5). Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser ve genel olarak dördüncü en sık görülen kanserdir. Ek olarak, son on yılda prostat kanseri vakalarındaki artış, artan taramalarla daha erken tespiti atfedilse bile endişe vericidir (4).

Prostat tümörlerinin histopatolojik sınıflaması 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre prostat kanserinin %95'ten fazlası Glandüler neoplazmların bir türü olan asiner adenokarsinomudur (6). Prostat adenokarsinomunda histolojik derecelendirme güçlü bir prognostik göstergedir. 2016 Dünya Sağlık Örgütü tarafından prostat adenokarsinomu Gleason patern 1 (Bening prostat dokusuna invazyon göstermeyen, iyi sınırlı, nodüler, uniform, yuvarlak-oval glandlardan oluşan düzgün sınırlı lezyonlar), Gleason patern 2 (Patern 1'benzerdir, daha belirsiz sınırlı nodül yapısı vardır. Glandlar daha gevşek yapıdadır ve çevreye minimal infiltrasyon gösterirler. Bezlerin tek bir paternde olmamasından patern 1'den, daha büyük bezlerden oluşmasıyla da patern 3'ten ayrılır), Gleason patern 3 (En sık görülen paterndir. Tek tek duran, farklı boyut ve şekil gösteren glandlar ve küçük kribriiform yapıların infiltratif büyüme paterni sergileyen neoplastik glandlardan oluşur), Gleason patern 4 (Birbiri ile füzyon yapmış, iyi gelişmemiş glandlar; büyük kribriiform ve hipernefromatoid glandlar bu paterne girer. Geniş kribriiform glandlar yapılan çalışmalarda kötü prognostik etkiye sahip oldukları

gösterildiğinden patern 4 olarak derecelendirilir) ve Gleason patern 5 (Tabakalar, tek hücreler, kordonlar, lineer dizilimler ve solid adalar oluşturan tümör hücreleri bu grupta yer alır. Komedonekroz görülmesi kribriform yapıları patern 5 olarak derecelendirir) olmak üzere Gleason paternlerine göre 5 derecede listelenmektedir (7, 8). Günümüzde kullanılan Gleason derecelendirmesinde orijinalinden farklılıklar göstermektedir. 2014'te Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) kararlarına göre komedonekroz içermeyen kribriform paternlerin tümü Gleason patern 4 olarak derecelendirilir. Glomerüloid yapılar da patern 4 içine alınmıştır. Rozet benzeri boşluklar içeren solid orta ya da büyük ölçekteki tümör adaları patern 5 olarak kabul edilmektedir. Erken evre ve düşük dereceli (Gleason skor 2-6) tümörler iyi prognozlu olmalarına rağmen Gleason skor ≥ 7 tümörlerde prognozun farklılık göstermesi nedeniyle yeni bir prognostik dereceleme sistemi önerilmiş ve bu yeni sisteme Grade Grup ismi verildi ve Grade Grup 1 (Gleason skor ≤ 6 tümörler), Grade Grup 2 (Gleason skor $3+4=7$ olan tümörler), Grade Grup 3 (Gleason skor $4+3=7$ olan tümörler), Grade Grup 4 (Gleason skor $3+5, 4+4, 5+3$ olan tümörler) ve Grade Grup 5 (Gleason skor 9-10 olan tümörler) olmak üzere Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasında yer almıştır (6, 9).

Prostat kanseri hastalarının ilk bulguları metastazlara bağlı gelişen sistemik bulgularla da olabilir. Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgeler pelvik lenf nodları ve kemikler olup semptomlar genellikle kemik metastazlarına bağlı gelişir. Kemik metastazları en sık olarak %74 oranla lomber ve torasik vertebralara olup vertebralardan sonra kaburgalar, pelvis, femur ve omuz sıklıkla metastaz olan bölgelerdir. Kemik metastazları %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik geri kalan bölüme ise mikst tiptedir (10). Metastataza bağlı gelişen klinik bulgular kötü prognoz işaretidir.

Prostat kanseri tedavisinde seçilecek yöntem kanserin çok farklı davranışına ve prognostik özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Seçilecek tedavide hastanın yaşı, yaşam beklentisi, hayat kalitesi, komorbiditeleri ile hastalığın evresi ve risk grubu dikkate alınır. Buradaki amaç klinik olarak önemsiz kanserlerde gereksiz tedavi ile hastada oluşabilecek yan etkilerin önüne geçilmesi ve klinik önemli kanserlerde de eksik ve gecikmiş tedavinin önüne geçmektir. Prostat kanseri geniş spektrumlu bir prognoza sahip olduğundan verilen tedavilerde çok çeşitlidir. Bunlar genel olarak aktif izlem ve bekle-gör, radyasyon tedavisi, hormon tedavisi, kemoterapi, hücrel immünoterapi ve cerrahi şeklinde sıralanabilir. Bunlar tekli veya çoklu kombinasyonlar halinde uygulanabilir.

Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini yok etmek için yüksek enerjili X ışınları veya diğer radyasyon türlerini kullanan bir kanser tedavisidir. Harici ve dahili olmak üzere iki tür radyasyon tedavisi kullanılır: (11). Harici radyasyon tedavisi, radyasyonu kanser bölgesine yönlendirmek için bir makine kullanmayı içerirken, dahili radyasyon tedavisi radyoaktif bir maddeyi doğrudan kanser bölgesine veya yakınına yerleştirir (11). Prostat kanseri için radyasyon tedavisi, mesane ve/veya gastrointestinal kanser geliştirme riskini artırır. Dahası, iktidarsızlık ve idrar sorunları gibi daha yüksek oranda uzun vadeli komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (11).

Hormon tedavisi, androjen yoksunluğu tedavisi olarak da bilinir, kanser hücrelerinin büyümesine neden olabilen erkek hormonlarını ortadan kaldırmayı veya engellemeyi amaçlayan bir tedavidir. Bu, abirateron asetat ve luteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri gibi ilaçlar veya testisleri çıkarma ameliyatı (orşiektomi) veya erkek hormonlarının etkisini engelleyen antiandrojenlerin kullanımı yoluyla elde edilebilir (11). Hormon tedavisi tümörün küçülmesine ve kanserin büyümesini yavaşlatmaya yardımcı olabilir, ancak aynı zamanda sıcak basması, libido kaybı ve zayıflamış kemikler gibi yan etkilere de neden olabilir (11, 12).

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için güçlü ilaçlar kullanan bir tedavidir. Prostat kanserinde kemoterapi genellikle hormon tedavisine artık yanıt vermeyen ileri vakalar için saklanır (11). Kemoterapi, zayıflamış bağışıklık sistemi nedeniyle saç dökülmesi, mide bulantısı, kusma, yorgunluk ve enfeksiyon riskinin artması gibi yan etkilere neden olabilir. Ancak bu yan etkiler ilaçlar ve diğer destekleyici tedavilerle yönetilebilir (12, 13).

İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık sistemini kullanarak kanser hücrelerine saldıran bir kanser tedavisidir. Vücudun kansere karşı doğal savunmasını güçlendirmek veya eski haline getirmek için, vücut tarafından doğal olarak üretilen veya laboratuvarında oluşturulan maddelerin veya hücrelerin kullanılmasını içerir (11). Prostat kanseri durumunda, otolog hücrel bir immünolojik ajan olan Sipuleucel-T, metastatik hormona dirençli prostat kanseri olan hastalar için tasarlanmıştır. Hastanın periferik kan mononükleer hücrelerinin, çoğu prostat kanseri hücresinde yüksek oranda ifade edilen bir antijen olan prostat asit fosfatazından ve bir granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörden oluşan bir rekombinant füzyon proteinine maruz bırakılmasından oluşur (14). Titreme, ateş, baş ağrısı, miyalji, terleme ve grip benzeri semptomlar dahil olmak üzere en çok bildirilen yan etkiler, genellikle infüzyonun ilk 24 saati

içinde sitokin salınımına atfedilir. Ancak, bugüne kadar otoimmün komplikasyon riskinde artış bildirilmemiştir (11).

Ameliyat, prostat kanseri için yaygın bir tedavi seçeneğidir ve prostat bezinin kısmen veya radikal olarak çıkarılmasını içerir. Prostatektomi olarak bilinen bu prosedür, çeşitli teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir (11). Bu yöntem göbek altından 8-10 cm'lik bir insizyon yapılarak prostat ve seminal veziküllerin çevre dokulardan diseke edilip tümüyle rezeksiyonunu kapsayan radikal retropubik prostatektomi ve anüs ile skrotum arasında yapılan insizyon ile prostat bezi ve seminal veziküller ile birlikte tümör tarafından etkilenmiş dokunun rezeke edildiği lokal ileri prostat kanseri için uygulanan ve daha az tercih edilen radikal perineal prostatektomi şeklinde iki yaklaşıma sahiptir (15, 16). Bununla birlikte, bu prosedürde, idrar sfinkterine ve erektile sinirlere cerrahi hasar sonucu oluşan inkontinans ve erektile disfonksiyon gibi birçok potansiyel komplikasyon ortaya çıkabilir. Bu olumsuz etkiler, hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyebilir ve prostat kanseri tedavisi karar verme sürecinde önemli hususlardır (17).

2000'li yılların başında robot yardımcı cerrahinin ortaya çıkması, özellikle prostat kanseri olmak üzere birçok ürolojik rahatsızlığın yönetiminde devrim yaratmış ve robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi artık birçok kişi tarafından tercih edilen cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir (18, 19). Robot yardımcı cerrahi, daha hızlı iyileşme, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az doku travması ile açık cerrahiye kıyasla minimal invaziv cerrahinin avantajlarına sahipken, aynı zamanda laparoskopinin karşılaştığı birçok zorluğun üstesinden gelir (18, 20, 21). Robot yardımcı cerrahi, cerrahi alanın 3 boyutlu, büyütülmüş görselleştirilmesini ve daha fazla el becerisi sağlayan aletlerle cerrah için iyileştirilmiş ergonomi sağlar (22). Tanıtıldığı günden bu yana robot yardımcı cerrahinin tıp ve cerrahinin birçok dalında hızla benimsenmesi ve benimsenmesi söz konusudur (23-26).

Prostat kanseri tedavisinin, klinik çalışmalarda bildirilen birkaç yenilikçi terapi ile kat ettiği yol oldukça uzundur (11). Kriyocerrahi veya kriyoterapi, kanserli prostat hücrelerini dondurmak ve yok etmek için bir aletin kullanılmasını içerir. Öte yandan, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason terapisi, kanser hücrelerini parçalamak için ultrason dalgalarını kullanır. Ek olarak, proton ışınli radyasyon terapisi, tümör hücrelerini hedeflemek ve öldürmek için küçük, pozitif yüklü parçacıklar kullanır (11).

Cerrahi, radyasyon tedavisi, hormon tedavisi, kemoterapi ve immünoterapi gibi geleneksel tedavi seçeneklerinin yüksek invazivlik, düşük özgüllük ve yan etkiler dahil olmak üzere sınırlamaları vardır. Bu bağlamda, fotodinamik terapi

yüksek özgüllüğü, düşük invazivliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle prostat kanseri için yenilikçi ve umut verici bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (27, 28). Fotodinamik terapi, fotosensitize edici ajanların ve bunları aktive etmek için ışığın kullanımını içerir ve bu da lokalize kanser hücresi ölümüne yol açar (27). Ancak, fotodinamik terapi tek başına prostat kanserini tamamen ortadan kaldırmak için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, diğer terapötik seçeneklerle kombinasyon, her seçeneğin güçlü yönlerinden yararlanma ve zayıf yönlerini telafi etme fırsatları sunabilir ve bu da ek veya sinerjik terapötik etkilere yol açabilir (29).

Aktif gözetim giderek daha fazla kullanılmasına rağmen, prostat kanseri hastalarının çoğu kesin lokal tedaviye tabi tutulur ve bunu prostat spesifik antijen takibi izler (30). Ancak, radikal prostatektomi veya radyasyon tedavisi geçiren tüm hastaların %27 ila %53'ünün biyokimyasal nüks geliştirdiği tahmin edilmektedir (31). Radyo terapi sonrası biyokimyasal nüks için standart bir tedavi yolu olmasına rağmen, birincil cerrahi olmayan tedaviden sonra biyokimyasal nüks için yaygın olarak benimsenmiş bir tedavi paradigması yoktur. Ek olarak, mevcut kurtarma tedavilerinin onkolojik sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar yapılmamıştır ve bu nedenle en iyi tedavi seçeneği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, birincil cerrahi olmayan tedaviden sonra biyokimyasal nüklü birçok hasta, onlara küratif tedavi şansını reddeden androjen yoksunluk tedavisi alır (32).

Kurtarma radikal prostatektomisi, birincil cerrahi olmayan tedaviden sonra biyokimyasal nüks için kılavuzlarca doğrulanmış bir seçenek sunmasına rağmen nadiren gerçekleştirilen zorlu bir prosedürdür. Rektal yaralanma ve zayıf işlevsel sonuçlar gibi sık görülen majör komplikasyonlara sahip kurtarma radikal prostatektomisinin tarihsel serisi (33), bu seçeneğin kurtarma durumunda düşük kullanımında önemli bir rol oynamıştır. Bununla birlikte, minimal invaziv yaklaşımlar önemli iyileştirmeler sağlayabilir ve bu da iyileştirilmiş işlevsel sonuçlara ve azaltılmış komplikasyonlara yol açabilir (34, 35). Kurtarma radikal prostatektomisine olan ilginin yeniden canlanmasıyla, kurtarma radikal prostatektomisi 'den en fazla fayda sağlayacak hastaları belirlemek, aşırı tedaviyi önlemek ve tedaviyle ilişkili toksisiteleri sınırlamak için çok önemlidir.

Pelvik lenf nodu diseksiyonu ile radikal prostatektomi, bölgesel lenf nodu metastazları olan veya olmayan orta ila yüksek riskli prostat kanseri hastaları için en uygun seçim olarak bildirilmektedir (36, 37). Sağlıklı dokuları mümkün olduğunca koruyarak prostat kanseri lezyonlarının ve pozitif lenf nodu metastazlarının doğru ve tam rezeksiyonu, cerrahın ameliyat öncesi görüntüleme

yorumlamasındaki deneyimine ve anatomik bilgiye bağılı olarak esastır ancak zordur.

Prostat kanserinin uzun bir latent döneme sahip olması ve potansiyel olarak tedavi edilebilir olması göz önüne alındığında, prostat kanserinin erken teşhisi ve karakterizasyonu için etkili tarama yöntemlerinin geliştirilmesi esastır (38). Prostat spesifik antijen, prostat kanserinin teşhisi için en iyi bilinen biyobelirteçtir (39). Ancak, prostat kanserini teşhis etmek için bir tarama aracı olarak serum prostat spesifik membran antijeni düzeyinin kullanılması önemli bir sınırlamaya sahiptir (40). Prostat spesifik membran antijeni, FOLH1 veya GCP II olarak da bilinir, prostat kanseri lezyonlarının %90'ından fazlasında (primer lezyonlar, lenf nodu metastazları ve kemik metastazları dahil) normal prostat dokularındakinden 100-1000 kat daha yüksek ifade düzeyine sahip yüksek oranda ifade edilen bir folat gama glutamil karboksipeptidazdır (41, 42). Prostat kanserindeki önemli ölçüde daha yüksek prostat spesifik membran antijeni ifadesi, onu prostat spesifik membran antijeni hedefli moleküler görüntüleme ve tedaviler için mükemmel bir hedef haline getirir (43, 44). Prostat spesifik membran antijeni hedefli cerrahi, prostat kanseri tümörlerini normal prostat dokusundan ayırt etmenin sezgisel, hızlı ve güvenilir bir yolu için prostat kanserinin hassasiyetini artırmak amacıyla moleküler bir belirteç olarak prostat spesifik membran antijeni kullanmayı içerir ve cerrahinin sonucunu cerrahin kendi deneyimine ve ameliyat öncesi görüntüleme, görsel bulgular veya ameliyat sırasında dondurulmuş kesitlere daha az bağımlı hale getirir. Prostat spesifik membran antijeni hedefli cerrahi, görüntüleme amacına ve kullanılan ajanın türüne göre Prostat spesifik membran antijeni –Pozitron emisyon tomografisi kılavuzluğunda hedefli prostat biyopsisi, prostat spesifik membran antijeni hedefli radyolojik kılavuzlu cerrahi veya prostat spesifik membran antijeni hedefli floresan kılavuzlu cerrahi olarak sınıflandırılabilir.

Prostat kanseri tedavileri, cerrahi sonrası gelişen riskler ve nüks oranları göz önüne alındığında cerrahi öncesi ya da sonrası farklı tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi ya da bu konularda daha fazla araştırma yapılmasının önemi daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu konuda günümüzde oldukça popüler olan ve pek çok hastalık gibi kanserin de temel mekanizmasında yer alan kanalopatiler öne çıkmaktadır. Özellikler yapılan çalışmalarda Potasyum (K) iyon kanallarının prostat kanseri de dahil olmak üzere kanser mekanizmalarında etkili olduğuna dair literatürde yer alan çalışmalar her geçen gün artmaktadır (45-65).

Voltaj kapılı potasyum (Kv) kanalları, çok sayıda uyarılabilir ve uyarılamaz hücrede geniş bir ifadeye sahip voltaj değişikliklerine bağlı olarak potasyum iyonlarını iletebilen büyük bir kanal grubudur (66, 67). Çalışmalar, Kv kanallarının iyon iletkenliği, hücre çoğalması, apoptoz, göç, invazyon ve oksijen algılama gibi çeşitli hücresel işlevlerde yer aldığını ortaya koymuştur (50-52). Biriken kanıtlar, iyon kanalı ifade düzeylerinin kanser malignitesiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (68, 69). Kv kanalının yükselmiş ifade düzeyleri ayrıca prostat kanserinde de tespit edilmiştir (53-55). Özellikle oksidasyonla modüle edilen Kv kanallarının, kanser hücrelerinde yüksek reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin kanser ilerlemesinin önemli tetikleyicilerinden biri olması göz önüne alındığında, kanser ilerlemesinde önemli roller oynadığı öne sürülmüştür (70). Yapılan bir çalışma Kv2.1'in ifade düzeyinin, özellikle zarlarında olmak üzere, yüksek oranda metastatik prostat kanseri hücrelerinde, ölümsüzleştirilmiş prostat hücrelerinden (WPMY-1 hücreleri) ve nispeten daha az metastatik prostat kanseri hücrelerinden (LNCaP-insan prostat adenokarsinom hücreleri ve DU145-insan prostat kanseri hücre hattı) daha yüksek olduğunu, hücreler N-asetilsistein veya askorbik asit gibi antioksidanlarla tedavi edildiğinde Kv2.1 ifadesi önemli ölçüde azaldı; bu da yüksek oranda ifade edilen Kv2.1'in kötü huylu prostat kanseri hücrelerinde ROS tespit edebileceği anlamına geliyor olduğunu, Kv2.1'in stromatoksin-1 veya Kv2.1'i hedef alan siRNA ile bloke edilmesi, kötü huylu prostat kanseri hücrelerinin göçünü önemli ölçüde engellediğini rapor etmekte, Kv2.1'in bir ROS sensörü olarak önemli bir rol oynadığını ve prostat kanseri metastazında umut vadeden bir terapötik moleküler hedef olduğunu öne sürmektedir (56). Başka bir çalışmada DU145 prostat kanseri hücrelerinde Eag1 kanallarını bloke etme özelliğine sahip olan trisiklik antidepresan olan imipraminin Kv'nin bir alt tipi olan eter à-go-go (Eag1) kanal ekspresyonu üzerine etkisi araştırılmış, İmipraminin kontrol ile karşılaştırıldığında Eag1 akımlarını, Eag1 kanal protein ekspresyonlarını ve iletkenliğini önemli ölçüde azalttığı ve sonuç olarak imipraminin prostat kanseri tedavisinde Eag1 kanalını hedef alan bir farmakolojik ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (57, 58).

Prostat kanseri hücrelerinde etkili olan diğer bir potasyum iyon kanalı türü de büyük iletkenliğe sahip kalsiyumla aktive olan Maxi-K, slo1 veya Kca1.1 olarak da bilinen BK kanallarıdır. Prostat kanseri LNCaP hücrelerinde yapılan araştırmalar voltaja bağlı K^+ akımının büyük iletkenliğe sahip BK kanalları tarafından taşındığını göstermektedir. Gerçekten de voltaja bağlı akımın çoğu BK kanal inhibitörleri (paxillin ve iberiotoksin) ve BK kanallarını hedef alan siRNA tarafından inhibe edilmektedir. Ek olarak, BK kanallarının LNCaP hücrelerinde

dinlenme zar potansiyelini yaklaşık -40 mV'a ayarlama rol oynayan ana K^+ kanal ailesini oluşturduğu ortaya konmuştur. Akış sitometrisi hücre döngüsü ölçümleri, hücre sağkalım testleri ve Ki67 immüno floresan boyama kullanılarak hem BK hem de Cav3.2 (Kalsiyum kanalı) kanallarının prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (59)

Tümör baskılayıcı gen F-box ve WD tekrarlama alanı içeren (FBXW) 7, çok yönlü kök hücre belirteçlerinin protein bozunmasını teşvik ederek kanser kök hücre özelliklerini azaltır. Birkaç kanser hücresinin üç boyutlu (3B) küresel formasyonu ile FBXW7'nin transkripsiyonel baskılanması gösterilmiştir. FBXW7'nin transkripsiyonel aktivitesi, Akt-Nrf2 sinyal yolu aracılığıyla insan prostat kanseri LNCaP hücrelerinin 3B küresel modelinde Ca^{2+} -aktif edilmiş K^+ kanalı, $K_{Ca} 1.1$ 'in inhibisyonu ile teşvik edilmektedir. $K_{Ca} 1.1$ inhibisyonunun indüklediği FBXW7 aktivasyonu plazma membranındaki $K_{Ca} 1.1$ aktivitesini, protein seviyelerini ve LNCaP sferoid modelinde FBXW7 tarafından parçalanmış bir molekül olan kanser kök hücresi belirteçleri c-Myc'nin protein seviyesini azaltmaktadır ve bu da $K_{Ca} 1.1$ inhibisyonunun indüklediği FBXW7 aktivasyonunun $K_{Ca} 1.1$ pozitif kanser hücrelerinde kanser kök hücresi dönüşümünü baskıladığını göstermektedir (60).

Hipoksinin kanser ilerlemesine katkıda bulunduğu ve tedaviye direnç ve metastatik yayılma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser türü olan prostat kanserinde, hipoksi kötü prognozla ilişkili yaygın bir özelliktir (16, 47). Çoğu tümörde hipoksi, kanser hücrelerinin yayılma ve uzak metastazlar için gerekli olan migrator ve invaziv özellikler edinmesine izin veren bir süreç olan epitelden mezenkimale geçiş yolunu açar (71, 72). Aslında, hipoksinin Snail veya Zeb1 gibi epitelden mezenkimale geçiş belirteçlerinin ifadesini düzenlediği gösterilmiştir (74-76). Ancak, hipoksi kaynaklı epitelden mezenkimale geçiş aracılığıyla eden hücre içi sinyal yolları henüz net değildir. Epitelden mezenkimale geçiş belirteçleri arasında insan prostat kanserinde Zeb1'in klinik önemi bilinmektedir. Gerçekten de ifadesi prostat kanseri ilerlemesinin farklı adımlarına göre artar ve genel sağ kalımın azalmasıyla ilişkilidir (61). Zeb1, çoklu ilaç direncini, proliferasyonu ve metastazı destekleyen temel bir epitelden mezenkimale geçiş transkripsiyon faktörüdür (71, 76). Yapılan bir çalışmada epitelden mezenkimale geçiş transkripsiyon faktörü Zeb1 ve Ca^{2+} aktifli bir K^+ kanalı olan SK3 arasında pozitif bir geri bildirim döngüsüne sahip yeni bir hipoksi sinyal yolu belirlenmiştir. SK3 kanalının membran lipid bileşimine olan duyarlılığını hesaba katarak, Zeb1 ekspresyonundaki hipoksi kaynaklı değişiklikleri tamamen ortadan kaldırabilen Ohmlin (bir alkil eter lipid ve SK3 inhibitörü), linoleik asit ve eikosapentaenoik

asit (indolent prostat kanseri ile ilişkili yağ asitleri) gibi lipidleri tanımlanmıştır (62). Farklı bir çalışmada da yeni nesil bir hormon tedavisi olan Enza'nın, epitelden mezenkimale geçişin anahtar transkripsiyon faktörü Zeb1 ile kalsiyuma duyarlı potasyum kanalı SK3 arasında pozitif bir geri bildirim döngüsünü aktive ederek prostat kanseri hücrelerinin nörodiferansiyasyonunu desteklediğini gösterilmiştir. Sentetik bir eter lipidi olan Ohmlin ile SK3 kanalını hedeflemek, prostat kanseri hücrelerinin nöroendokrin farklılaşmasını inhibe ederek nöroendokrin prostat kanserleri için yeni terapötik beklentiler sunmaktadır (63)

Kanser hücreleri ve çevreleyen mikroçevre arasındaki olumlu etkileşimler, tümör kütlesi oluşumunu ve ilerlemesini sürdürmek için çok önemlidir. Standart tedavilere karşı direnç gelişimi ve metastatik potansiyelin artırılması da dahil olmak üzere malign özelliklerin edinilmesi, destekleyici bir tümör mikroçevresi tarafından da büyük ölçüde desteklenir (77, 78). Kanserle ilişkili fibroblastlar, tümör mikroçevresindeki tümör oluşturmaya yardımcı hücrelerdir. Fenotip ve işlev açısından oldukça heterojen bir hücresel popülasyondur ve tümör kaynaklı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin doğrudan etkisiyle kanser hücresi aracılığıyla stroma yeniden programlanmasından kaynaklanırlar (79, 80). Kanserle ilişkili fibroblastlar kanser biyolojisinde kritik bir rol oynadığından, son zamanlarda tümör kütlesinden kanser teşvik eden kanserle ilişkili fibroblastları ortadan kaldıracak terapötik stratejiler geliştirme girişiminde birkaç çaba sarf edilmiştir (81). Ancak, bunların çoğu, esas olarak bu popülasyonun aşırı karmaşıklığı ve kesin belirteçlerin eksikliği nedeniyle kanser tedavisinde önemli bir iyileşme sağlamada başarısız olmuştur. Bu nedenle, bu konudaki en yeni terapötik yaklaşımlar, tümör mikro ortamından kanserle ilişkili fibroblastları tüketmek yerine baskılayıcı bir fenotipi geri yüklemeye odaklanmıştır (81). Kanserle ilişkili fibroblastlar normal prostat fibroblastlarına göre voltaj kapılı katyon kanallarını kodlayan genleri yukarı düzenler. Bir çalışmada katyon kanalı inhibitörleri olarak bilinen antiaritmik ilaçların kanserle ilişkili fibroblastların aktive edilmiş durumu ve prostat kanseri hücreleri ile ilişkisi araştırılmış ve aktive edilmiş fibroblastların, mRNA ve protein içeriği analiziyle tutarlı olarak potasyum, sodyum ve kalsiyum için artan membran iletkenliği gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma kanserle ilişkili fibroblast fenotipini normalleştirmeyi ve daha az izin verici bir tümör mikroçevresi yaratmayı amaçlayan antiaritmik ilaçların yeniden konumlandırılmasına dayalı prostat kanseri için yeni bir tedavi stratejisini önermektedir (64).

Prostat kanserinde etkili olan bir diğer potasyum kanalı da çift porlu domain potasyum kanalı süper ailesine ait olan TREK-1 kanallarıdır. Normal prostat dokularıyla karşılaştırıldığında, prostat kanseri dokuları aşırı ifade edilmiş

TREK-1 seviyeleri göstermekte ve TREK-1 seviyeleri Gleason skoru ve T evrelemesiyle pozitif ilişkili olarak ifade edilmektedir. Dahası, *TREK-1*'in baskılanması, prostat kanseri hücre proliferasyonunu *in vitro* ve *in vivo* olarak önemli ölçüde inhibe etmekte ve G1/S fazında hücre döngüsü arrestini indüklemektedir. Bu sonuçlar ışığında TREK-1'in prostat kanseri için bir biyobelirteç ve aynı zamanda potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini rapor edilmiştir (65)

Prostat kanseri, teşhis ve tedavi süreci göz önüne alındığında cerrahi sonrası olası negatif etkileri ve nüks olasılığı olan bir hastalıktır. Her geçen gün yaşanan keşifler cerrahi uygulamaları daha efektif hale getirmektedir. Özellikle robotik alandaki gelişmeler daha hassas ve kritik müdahalelere imkan sağlamaktadır. Böylece artan bir insidansa sahip olan prostat kanserinden muzdarip hastaların operasyon sonrası yaşam kalitesinde artış olmaktadır. Moleküler alanda elde edilen bulgular prostat kanseri de dahil olmak üzere kanser türlerinin tedavisinde ve rekürrensens olasılığında düşüş sağlamış olsa da cerrahi rezeksiyon çoğu hasta için kaçınılmazdır. Dahası bu hastaların büyük bir bölümü ya yaşam kalitesinde ödün vermek zorunda kalmakta ya da kanser nüksünü yaşamaktadır. Bu sebeple cerrahi önce ya da sonrası terapi bu noktada ön plana çıkmaktadır. Halihazırda uygulanan tedavi yöntemleri belli oranlarda başarılıdır. Ancak son otuz yılda, giderek artan sayıda çalışma, hücre çoğalması, apoptoz, göç ve anjiyogenez dahil olmak üzere prostat karsinogenezinin tüm temel süreçlerinde iyon kanallarının rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bireysel iyon kanallarının ifadesindeki değişiklikler, belirli bir profil göstererek, bu proteinleri hastalığın daha iyi moleküler alt tiplemesini sağlayabilecek ve daha hızlı ve doğru klinik karar almaya yol açabilecek umut verici klinik biyobelirteçler haline getirir. Prostat kanseri için de potasyum kanal ailesinin alt türleri kanser mekanizmalarında önemli roller oynamaktadır. Her geçen gün artan bilimsel araştırmalar klinik uygulamalar dönüştürülmek ve olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Sonuç olarak, günümüzde malign prostat kanseri türlerinin görüldüğü hastaların büyük oranının cerrahi müdahale gerektirdiği bir gerçektir. Cerrahi öncesi ve/veya sonrası yapılacak olan kanalopati terapilerinin hastaların sağkalımı ve yaşam kalitelerinin artırılmasında önemli rolü olduğu düşüncesi giderek önem kazanmaktadır. Bu sebeple, prostat kanseri mekanizmalarında önemli rolleri bulunan ve rolleri bilimsel çalışmalarla da gösterilmiş olan potasyum iyon kanalı ailesine yönelik terapötik uygulamaların cerrahi uygulamalar ile kombinasyonunu üzerine geniş katılımlı ve çok merkezli çalışmalar yapılarak durumun klinik uygulamalara dönüştürülmesinin hasta refahı açısından büyük önem arz edebileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Rawla P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63–89.
2. Patel, A. R. ve Klein, E. A. (2009). Risk factors for prostate cancer. *Nature clinical practice. Urology*, 6(2), 87–95.
3. Cuzick, J., Thorat, M. A., Andriole, G., Brawley, O. W., Brown, P. H., Culig, Z. ve diğerleri. (2014). Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet. Oncology*, 15(11), e484–e492.
4. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A ve diğerleri. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
5. Graham, L. S., Lin, J. K., Lage, D. E., Kessler, E. R., Parikh, R. B., & Morgans, A. K. (2023). Management of Prostate Cancer in Older Adults. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 43, e390396.
6. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E. ve Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology*, 70(1), 93–105.
7. Gottipati, S., Warncke, J., Vollmer, R., ve Humphrey, P. A. (2012). Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *The American journal of surgical pathology*, 36(6), 900–907.
8. Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji. Kongre Kitabevi. 2016: 321-437
9. Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley, J.R., Humphrey, P.A. ve diğerleri. (2016). The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*,; 40:244-252
10. Dodds, P. R., Caride, V. J. ve Lytton, B. (1981). The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *The Journal of urology*, 126(6), 753–755.
11. NIH National Cancer Institute. “Prostate Cancer Treatment: Health Professional Version.” <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq> (Erişim Tarihi: 05.12.2024)
12. Sekhoacha, M., Riet, K., Motloun, P., Gumenku, L., Adegoke, A. ve Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(17), 5730.

13. Michaelson, M. D., Cotter, S. E., Gargollo, P. C., Zietman, A. L., Dahl, D. M. ve Smith, M. R. (2008). Management of complications of prostate cancer treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(4), 196–213.
14. Garcia, J. A. (2011). Sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an insight for oncologists. *Therapeutic advances in medical oncology*, 3(2), 101–108.
15. Resnick, M. I. (2003). Radical perineal prostatectomy. *BJU international*, 92(6), 522–523.
16. Lepor, H. (2001). Radical retropubic prostatectomy. *The Urologic clinics of North America*, 28(3), 509–viii.
17. Mohan, R. ve Schellhammer, P. F. (2011). Treatment options for localized prostate cancer. *American Family Physician*, 84(4), 413–420
18. Sanchez-Salas, R., Clavijo, R., Barret, E. ve Sotelo, R. (2012). Laparoendoscopic single site in pelvic surgery. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*, 28(1), 54–59.
19. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guidelines> (Erişim Tarihi: 05.12.2024)
20. Hubert, N., Gilles, M., Desbrosses, K., Meyer, J. P., Felblinger, J. ve Hubert, J. (2013). Ergonomic assessment of the surgeon's physical workload during standard and robotic assisted laparoscopic procedures. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*, 9(2), 142–147.
21. Prete, F. P., Pezzolla, A., Prete, F., Testini, M., Marzaioli, R., Patriti, A. Ve diğerleri. (2018). Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of surgery*, 267(6), 1034–1046.
22. Supe, A. N., Kulkarni, G. V. ve Supe, P. A. (2010). Ergonomics in laparoscopic surgery. *Journal of minimal access surgery*, 6(2), 31–36.
23. Rosenberg, J. E., Jung, J. H., Edgerton, Z., Lee, H., Lee, S. ve diğerleri. (2020). Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD013641.
24. Rao, P. P. (2018). Robotic surgery: new robots and finally some real competition!. *World journal of urology*, 36(4), 537–541.
25. Pal, R. P. ve Koupparis, A. J. (2018). Expanding the indications of robotic surgery in urology: A systematic review of the literature. *Arab journal of urology*, 16(3), 270–284.
26. Zahid, A., Ayyan, M., Farooq, M., Cheema, H. A., Shahid, A., Naeem, F. Ve diğerleri. (2023). Robotic surgery in comparison to the open and laparoscopic approaches in the field of urology: a systematic review. *Journal of robotic surgery*, 17(1), 11–29.

27. Algorri, J. F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L. ve López-Higuera, J. M. (2021). Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews. *Cancers*, 13(17), 4447.
28. Windahl, T., Andersson, S. O. ve Lofgren, L. (1990). Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet (London, England)*, 336(8723), 1139.
29. Xue, Q., Zhang, J., Jiao, J., Qin, W. ve Yang, X. (2022). Photodynamic therapy for prostate cancer: Recent advances, challenges and opportunities. *Frontiers in oncology*, 12, 980239.
30. Chen, J., Oromendia, C., Halpern, J. A. ve Ballman, K. V. (2018). National trends in management of localized prostate cancer: A population based analysis 2004-2013. *The Prostate*, 78(7), 512–520.
31. Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M. ve diğerleri. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *European urology*, 79(2), 263–282.
32. Jones, J. S. (2011). Radiorecurrent prostate cancer: an emerging and largely mismanaged epidemic. *European urology*, 60(3), 411–412.
33. Coelho, R. F., Patel, M. B., Chauhan, S., Orvieto, M. A., Ardila, B., Liss, M. ve diğerleri. (2010). 79 Salvage Robotic-Assisted Radical Prostatectomy (sRALP) for treatment of radio-recurrent prostate cancer: Description of technique and multi-institutional outcomes. *European Urology Supplements*, 5(9), 522.
34. Chade, D. C., Eastham, J., Graefen, M., Hu, J. C., Karnes, R. J., Klotz, L. Ve diğerleri. (2012). Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*, 61(5), 961–971.
35. Zargar, H., Lamb, A. D., Rocco, B., Porpiglia, F., Liatsikos, E., Davis, J. Ve diğerleri. (2017). Salvage robotic prostatectomy for radio recurrent prostate cancer: technical challenges and outcome analysis. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 69(1), 26–37.
36. Mohler, J. L., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., D'Amico, A. V., Davis, B. J., Dorff, T. Ve diğerleri. Prostate Cancer, Version 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:479-505
37. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M. ve diğerleri. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79:243-62
38. Rigau, M., Olivan, M., Garcia, M., Sequeiros, T., Montes, M., Colás, E. Ve diğerleri. (2013). The present and future of prostate cancer urine biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 14(6), 12620–12649.

39. Gaudreau, P. O., Stagg, J., Soulières, D. ve Saad, F. (2016). The Present and Future of Biomarkers in Prostate Cancer: Proteomics, Genomics, and Immunology Advancements. *Biomarkers in cancer*, 8(Suppl 2), 15–33.
40. Lima, A. R., Araújo, A. M., Pinto, J., Jerónimo, C., Henrique, R., Bastos, M. L. Ve diğerleri. (2018). Discrimination between the human prostate normal and cancer cell exometabolome by GC-MS. *Scientific reports*, 8(1), 5539.
41. Wright, G. L., Jr, Haley, C., Beckett, M. L. ve Schellhammer, P. F. (1995). Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urologic oncology*, 1(1), 18–28.
42. Sweat, S. D., Pacelli, A., Murphy, G. P. ve Bostwick, D. G. (1998). Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*, 52(4), 637–640.
43. Wang, Y., Galante, J. R., Haroon, A., Wan, S., Afaq, A., Payne, H. Ve diğerleri. (2022). The future of PSMA PET and WB MRI as next-generation imaging tools in prostate cancer. *Nature reviews. Urology*, 19(8), 475–493.
44. Jiao, J., Zhang, J., Li, Z., Wen, W., Cui, C., Zhang, Q. Ve diğerleri. (2022). Prostate specific membrane antigen positron emission tomography in primary prostate cancer diagnosis: First-line imaging is afoot. *Cancer letters*, 548, 215883.
45. Xia, C., Liu, C., Ren, S., Cai, Y., Zhang, Q. ve Xia, C. (2023). Potassium channels, tumorigenesis and targeted drugs. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 162, 114673.
46. Ragnum, H. B., Vlatkovic, L., Lie, A. K., Axcróna, K., Julin, C. H., Friksstad, K. M. ve diğerleri. (2015). The tumour hypoxia marker pimonidazole reflects a transcriptional programme associated with aggressive prostate cancer. *British journal of cancer*, 112(2), 382–390.
47. McKeown, S. R. (2014). Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response. *The British journal of radiology*, 87(1035), 20130676.
48. Huang, X. ve Jan, L. Y. (2014). Targeting potassium channels in cancer. *The Journal of cell biology*, 206(2), 151–162.
49. Wonderlin, W. F. ve Strobl, J. S. (1996). Potassium channels, proliferation and G1 progression. *The Journal of membrane biology*, 154(2), 91–107.
50. Pardo, L. A. (2004). Voltage-gated potassium channels in cell proliferation. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 19, 285–292
51. Leanza, L., Romio, M., Becker, K. A., Azzolini, M., Trentin, L., Managò, A. ve diğerleri. (2017). Direct Pharmacological Targeting of a Mitochondrial Ion Channel Selectively Kills Tumor Cells In Vivo. *Cancer cell*, 31(4), 516–531.e10.
52. Song, M. S., Park, S. M., Park, J. S., Byun, J. H., Jin, H. J., Seo, S. H., ve diğerleri. (2018). Kv3.1 and Kv3.4, Are Involved in Cancer Cell Migration and Invasion. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1061.

53. Abdul, M. ve Hoosein, N. (2006). Reduced Kv1.3 potassium channel expression in human prostate cancer. *The Journal of membrane biology*, 214(2), 99–102.
54. Bielanska, J., Hernández-Losa, J., Moline, T., Somoza, R., Ramón Y Cajal, S., Condom, E. Ve diğerleri. (2012). Increased voltage-dependent K⁺ channel Kv1.3 and Kv1.5 expression correlates with leiomyosarcoma aggressiveness. *Oncology letters*, 4(2), 227–230.
55. Abdul, M. ve Hoosein, N. (2002). Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer. *Cancer letters*, 186(1), 99–105.
56. Park, H. W., Song, M. S., Sim, H. J., Ryu, P. D. ve Lee, S. Y. (2021). The role of the voltage-gated potassium channel, Kv2.1 in prostate cancer cell migration. *BMB reports*, 54(2), 130–135.
57. Söğüt, F., Çömelekoğlu, Ü., Dervişoğlu, H., Eroğlu, P., Yalin, S. ve Yilmaz, N. Ş. (2022). Effect of imipramine on ether à-go-go potassium channel (Kv1.10) expression in DU145 prostate cancer cells. *Andrologia*, 54(1), e14291.
58. Barlaz Us, S., Sogut, F., Yildirim, M., Yetkin, D., Yalin, S., Yilmaz, S. N. ve Comelekoglu, U. (2019). Effect of Imipramine on radiosensitivity of Prostate Cancer: An In Vitro Study. *Cancer investigation*, 37(9), 489–500.
59. Gackière, F., Warnier, M., Katsogiannou, M., Derouiche, S., Delcourt, P., Dewailly, E. Ve diğerleri. (2013). Functional coupling between large-conductance potassium channels and Cav3.2 voltage-dependent calcium channels participates in prostate cancer cell growth. *Biology open*, 2(9), 941–951.
60. Ohya, S., Kito, H., Kajikuri, J., Yamaguchi, Y. ve Matsui, M. (2024). Transcriptional Up-Regulation of FBXW7 by KCa1.1 K⁺ Channel Inhibition through the Nrf2 Signaling Pathway in Human Prostate Cancer LNCaP Cell Spheroid Model. *International journal of molecular sciences*, 25(11), 6019.
61. Figiel, S., Vasseur, C., Bruyere, F., Rozet, F., Maheo, K. ve Fromont, G. (2017). Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Human pathology*, 61, 26–32.
62. Bery, F., Figiel, S., Kouba, S., Fontaine, D., Guéguinou, M., Potier-Cartereau, M. ve diğerleri. (2020). Hypoxia Promotes Prostate Cancer Aggressiveness by Upregulating EMT-Activator Zeb1 and SK3 Channel Expression. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4786.
63. Bery, F., Cancel, M., Guéguinou, M., Potier-Cartereau, M., Vandier, C., Chantôme, A. ve diğerleri. (2021). Zeb1 and SK3 Channel Are Up-Regulated in Castration-Resistant Prostate Cancer and Promote Neuroendocrine Differentiation. *Cancers*, 13(12), 2947.
64. Doldi, V., Tortoreto, M., Colecchia, M., Maffezzini, M., Percio, S., Giammello, F. ve diğerleri. (2024). Repositioning of antiarrhythmics for prostate cancer treatment: a novel strategy to reprogram cancer-associated

- fibroblasts towards a tumor-suppressive phenotype. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 43(1), 161.
65. Zhang, G. M., Wan, F. N., Qin, X. J., Cao, D. L., Zhang, H. L., Zhu, Y. Ve diğerleri. (2015). Prognostic significance of the TREK-1 K2P potassium channels in prostate cancer. *Oncotarget*, 6(21), 18460–18468.
 66. Bertil, H. (2001) Ion channels of excitable membranes, 3rd Edition, Sinauer Associates, Sunderland
 67. Lee, S. Y., Maniak, P. J., Ingbar, D. H. ve O'Grady, S. M. (2003). Adult alveolar epithelial cells express multiple subtypes of voltage-gated K⁺ channels that are located in apical membrane. *American journal of physiology. Cell physiology*, 284(6), C1614–C1624.
 68. Comes, N., Serrano-Albarrás, A., Capera, J., Serrano-Novillo, C., Condom, E., Ramón Y Cajal, S. ve diğerleri. (2015). Involvement of potassium channels in the progression of cancer to a more malignant phenotype. *Biochimica et biophysica acta*, 1848(10 Pt B), 2477–2492.
 69. Yang, D. ve Kim, J. (2020). Emerging role of transient receptor potential (TRP) channels in cancer progression. *BMB reports*, 53(3), 125–132.
 70. Liou, G. Y. ve Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free radical research*, 44(5), 479–496.
 71. Lamouille, S., Xu, J. ve Derynck, R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(3), 178–196.
 72. Zhang, P., Wei, Y., Wang, L., Debeb, B. G., Yuan, Y., Zhang, J. Ve diğerleri. (2014). ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1. *Nature cell biology*, 16(9), 864–875.
 73. Azimi, I., Milevskiy, M. J. G., Kaemmerer, E., Turner, D., Yapa, K. T. D. S., Brown, M. A. ve diğerleri. (2017). TRPC1 is a differential regulator of hypoxia-mediated events and Akt signalling in PTEN-deficient breast cancer cells. *Journal of cell science*, 130(14), 2292–2305.
 74. Zhang, W., Shi, X., Peng, Y., Wu, M., Zhang, P., Xie, R. Ve diğerleri. (2015). HIF-1 α Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis through Direct Regulation of ZEB1 in Colorectal Cancer. *PloS one*, 10(6), e0129603.
 75. Choi, B. J., Park, S. A., Lee, S. Y., Cha, Y. N. ve Surh, Y. J. (2017). Hypoxia induces epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells through ubiquitin-specific protease 47-mediated stabilization of Snail: A potential role of Sox9. *Scientific reports*, 7(1), 15918.
 76. Sánchez-Tilló, E., Siles, L., de Barrios, O., Cuatrecasas, M., Vaquero, E. C., Castells, A., ve diğerleri. (2011). Expanding roles of ZEB factors in tumorigenesis and tumor progression. *American journal of cancer research*, 1(7), 897–912.

77. Hanahan, D. ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
78. Hanahan, D. ve Coussens, L. M. (2012). Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer cell*, 21(3), 309–322.
79. Sahai, E., Astsaturov, I., Cukierman, E., DeNardo, D. G., Egeblad, M., Evans, R. M. ve diğerleri. (2020). A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. Nature reviews. *Cancer*, 20(3), 174–186.
80. Gandellini, P., Andriani, F., Merlino, G., D'Aiuto, F., Roz, L. ve Callari, M. (2015). Complexity in the tumour microenvironment: Cancer associated fibroblast gene expression patterns identify both common and unique features of tumour-stroma crosstalk across cancer types. *Seminars in cancer biology*, 35, 96–106.
81. Chen, X. ve Song, E. (2019). Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. Nature reviews. *Drug discovery*, 18(2), 99–115.

BÖLÜM 21

Acil Durumlarda Tehlike ve Risk Analizi

**Mustafa Fatih Gürler¹ &
Dilek Öztaş² &
Aytunç Ateş³**

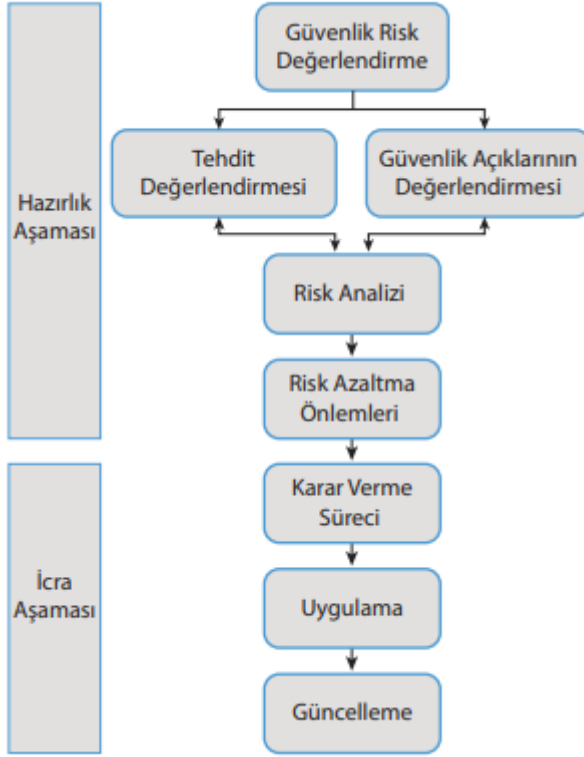
¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, KBRN Tehditleri Yönetimi, Ankara, ORCID: 0009-0008-4549-6093

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D, Ankara, ORCID ID: 0000-0002-8687-7238

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara, ORCID ID: 0000-0002-5802-9207

GİRİŞ

Ülkemizde acil durumlarda uygulanacak hareket tarzları anlık olarak uygulanmaktadır. Bu hareket tarzları genellikle vicdani ve merhamet boyutlar çerçevesinde gelişmektedir. Müdahale yapılırken ilk önce müdahale yapacak ekibin kendi güvenliği için önlemini alması gerekli tedbirler çerçevesinde yapılmalıdır. Acil durumlarda müdahale eğitim, bilinç, telafi edinilebilir risk faktörleriyle doğru orantılı olmalıdır. Bildiğimiz üzere insanoğlunun yapısı gereği yaşam tarzında süreklilik bulundurduğu tüm hareket tarzlarını benimser ve uygulama aşamasını kanıksar. Böylelikle asgari hata oranıyla bilinçli düzeyde yaşamına devam eder. Bu kanıksamaya ulaşmak tabii ki kolay olmayacaktır. Eğitimin yaşı olmaz cümlesini sözde olmaktan çıkarıp ülkemizde bulunan her ferde hayat yaşamında alabileceği tüm eğitimlerden önce aslında birer acil durum elemanı olduğunu hatırlatmak ve eğitmek gerektiğini unutmamalıyız. Bizler Ülkemizin konumu gereği sürekli acil durumlara hazırlıklı olmalı ve paniğe mahal vermeden mümkün olduğunca acil durumlarda verilebilecek tepkiyi gerekli önlemleri alarak risk sonuçlarını göze alıp müdahalelerde bulunmalıyız. Acil durum kavramı çok geniş bir kavramdır. Örneğin trafik kazası, terör eylemleri (canlı-cansız bomba) Biyolojik savaşlar (Covid19) Kimyasal savaşlar (füzeler) ülkeler arası savaş, iç çatışmalar, yangınlar, depremler, sel taşkınları, hepsi birer afet ve acil durum olarak değerlendirilmelidir. Yakın zamandan örnek verecek olursak, Covid19 virüsü sebebiyle tüm dünya ülkeleri arası alış-veriş durmuş ve insanlığın kendisiyle yalnız kalması sağlanmış, deneyim sonucu tamamlanmamış aşılarda tedavi sürecine mecbur tutularak insanlar yalnızlıktan kurtulmaya çalışmıştır. Aslında bu sürecin incelenmesi ile acil durumlarda Tehlike ve risk analizinin nasıl yapılması gerektiği belirlenmektedir. Bu süreçte izleyeceğimiz yol haritası aşağıda verilen Şekil 1.'de görüleceği üzere işlenmesi gereken kıstaslarla teyit edilmelidir.



Şekil 1. Güvenlik risk yönetimi (UNWFP, 2018)

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi acil durumlarda tehlike ve risk analizi adım adım incelenerek süzgeçten geçirilmektedir. Böylelikle alınacak tedbirler, uygulanacak güvenlik önlemleriyle yaşam boyunca insanlığın kalite-konforu, emniyet-güvenliğini artırmak ve korumaya öncelik gösterilmiştir.

RİSK ANALİZ YÖNTEMLERİ

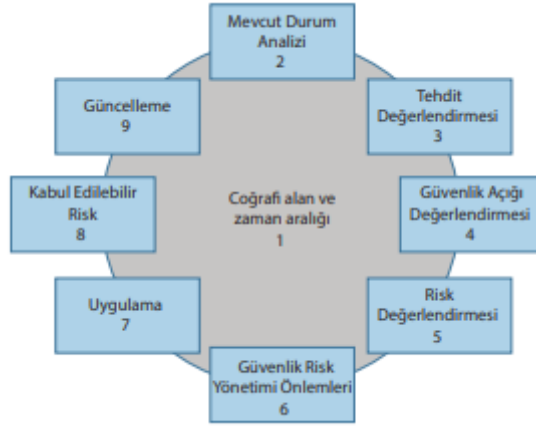
Risk analizi gerçekte olası düşünülen olayların olma olasılığı olarak da nitelendirilebilir. Örnek verecek olursak 7.7 Kahramanmaraş depremi uzman jeologların sürekli tedbir alınması gerektiği söylemesine rağmen Şiddetini tam olarak bilememiş ve bu zamana kadar yaşanmamış durum olduğu için kanıtlanması zor bir inceleme olarak tarihe geçmiştir. Ardı ardına yaşanan bu iki büyük deprem olasılık üzerine kurulmuş ve belli bir süre sonra da gerçekleşmiştir. Ve bu şekilde örnek verilecek ise gündemde İstanbul depremi konuşulmakta ve beklenmektedir. İşte bu depremin Risk Analizi, etkisi aşağıda verilecek Tablo 1. ile daha detaylı incelenmesi örneği verilebilir.

Tablo 1. Risk analizi tablosu (UN, 2018)

Risk Analizi Tablosu		TEHDİDİN ETKİSİ				
		İhmal Edilebilir	Düşük	Orta Düzey (ılımlı)	Şiddetli	Kritik
O L A B I L I R L I K	Çok büyük ihtimal	Düşük risk	Orta düzey risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk	Kabul edilemez
	Büyük ihtimal	Düşük risk	Orta düzey risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
	Orta düzey (ılımlı)	Çok düşük risk	Düşük risk	Orta düzey risk	Yüksek risk	Yüksek risk
	Küçük ihtimal	Çok düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta düzey risk	Orta düzey risk
	İhtimal dışı	Çok düşük risk	Çok düşük risk	Çok düşük risk	Düşük risk	Düşük risk

Acil durumlarda Tehlike ve risk analizi bu şekilde olabilirliği incelenerek yetkili birimlerce yapılması gereken faaliyet çizelgesiyle insanlığın emniyeti ve korunmasıyla orantılı olarak incelenmektedir. Tablo 1. Risk Azaltma çalışması sonucu alınan tedbir olarak incelenebilir. Bu şekilde risk analizini yapmış azaltma önlemi olarak neler yapılacağına dair izlenecek yol haritasıyla acil durumları en asgari zarar ile yönetildiği göz önüne alınmış olacaktır.

Risk Azaltma önlemleri ise ne yazık ki oluşabilecek etkiler sonrasında alınacak uygulama tedbirlerini kapsamaktadır. Yani önlem alma, tehdidi hemen yok edici güce sahip olmamakla beraber sınırlı düzeyde koruma seviyesine ulaşacaktır. Bu aşamada varsayımlar ve geçmiş tecrübeler çok önemlidir. Kısıtlı zaman içinde etkili çözüm bulunmalı ve tam koruma hedeflenmelidir. Bu safhada kahraman da olabilirsiniz düşmanda veriler toplanıp karar verme sürecine hız kaybedilmeden ulaştırılmalıdır. Ülkemizde uygulanan Güvenlik Risk Değerlendirme süreci Birleşmiş Milletler Risk yönetim süreciyle birkaç farklı safha süreciyle aslında aynı yolda bulunmaktadır. BM Risk yönetim süreci Şekil 2.'de Güvenlik Risk Değerlendirme çarkıyla gösterilmiştir.



Şekil 2. BM güvenlik risk yönetim süreci (UNDSS, 2017)

Uluslararası sözleşmelerle de Dünya Barış ve güvenlik antlaşmalarıyla Acil durumlarda (Doğal/yapay) uygulanacak hareket tarzlarıyla kurumların/kuruluşların görev ve sorumluluklarını bu süreçte hız kaybetmeden olabildiğince az kayıpla kurtarabilmek için gerçekleştirilen analiz sürecidir.

Acil Durumları yaşamadan önce Sivil toplum kuruluşlarının eğitici eğitimleri büyük rol oynamaktadır. Sürekli olası senaryolarla ülkenin olabilecek tüm tehlike ve acil durumlarını ülke sakinleri ile paylaşarak, korkuya ve endişeye mahal vermeden farkındalık yaratarak bilinçli, eğitilmiş ulus/toplum yetiştirilmelidir. Böylelikle Şekil 3.'te gösterilen şema ile eğitilmiş, bilinçli ve yaşadığı coğrafyaya uyum sağlamış toplumsal bilinci yüksek insanlarla kriz süreci kısa sürede olabildiğince az zararla süreci kolayca yönetilmiş olunur.



Şekil 3. Hazırlık çalışmaları

Risk azaltma ve Önlem alma süreci tamamlanmaya müteakip karar verme ve planlama süreci olarak icra aşamasının ilk safhasına geçilir. Bu safha geri dönüşü zor ve tüm analizlerin elenip aralarında uygulanışı çözüme en yakın yöntem seçilerek uygulamaya konulur. Acil durum ve Tehlike ister insanlığın birbirleriyle savaşı olsun isterse doğal yollarla oluşabilecek tehlikeler için her türlü önlem alınabilir. Örnek verecek olursak 7.7 ve 7.4 Kahramanmaraş depreminden 11 şehrimiz etkilenmiş ve binlerce bina yıkılmıştır. Hatay ili İskenderun ilçesinde yapılan İngiliz şirket menşeli ve otel binası bu iki büyük depremde hasar almadan hizmet vermeye devam etmektedir. Bu durumdan çıkarılacak pek tabi sonuçlar insan hayatının hiçbir ekonomik tasarrufa değişilmemesi gerektiği ve benimsenmesi gerekmektedir. Ve en önemli husus üretilen ne olursa olsun kontrol mekanizmasından onay alana kadar düşüncesi olmamalıdır. Bu düşünce kendi toplumunu geriye götüren ve zarara uğratan düşüncedir.

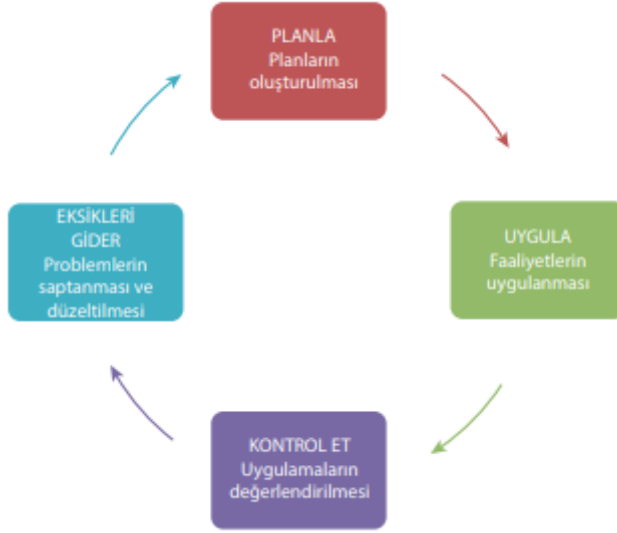
İcra aşamasında alınan tüm analizlerin sonucu olarak sahaya çıkıp uygulama safhasıyla birlikte çalışarak acil durumu en asgari zararla atlatabilmek için Şekil 4.'te sunulan safhalar uygulanmalıdır.



Şekil 4. Müdahale çalışmaları

“Doğru tespit doğru zamanlama” kuralı ile her türlü acil durumlara ve tehlikeye müdahalede yapılacak en önemli kural denebilir. Yukarıdaki şemada da anlatıldığı gibi olayı en kısa ve öz şekilde tanımlayıp değerlendirilmesi yapılmalı ve müdahaleye doğru ekiplerle doğru zamanlama ile afet türüne göre davranış biçimi belirlenip sorumlu kurumlarla müdahaleye geçilir. Ardından bilgilendirme yapılarak etkilenen insanların korunaklı ve uygun yerlere tahliyesi gerçekleştirilir. Gerekli sağlık problemleri varsa giderilir, psikolojik destek sağlanır.

Uygulama safhasında yapılan planlama en asli plandır. Sahaya çıkıldığında planlamaya sadık kalınamayabilir. Karşılaşılın sorunlar düşünölen ve tasarlanmış planla uyum göstermeyebilir. Bu tür durumlarda ani planlar devreye alınarak alternatifte insanlığın lehine uygulamaya konulur. şekil 5.'te sunulan şemada ise uygulanma süreci süreklilik göstererek Kontrol mekanizmasıyla beraber çalışır. Böylelikle kontrol sürekli tehlikeyi bertaraf edene kadar kurum ve kuruluşların kontrolünde olur.



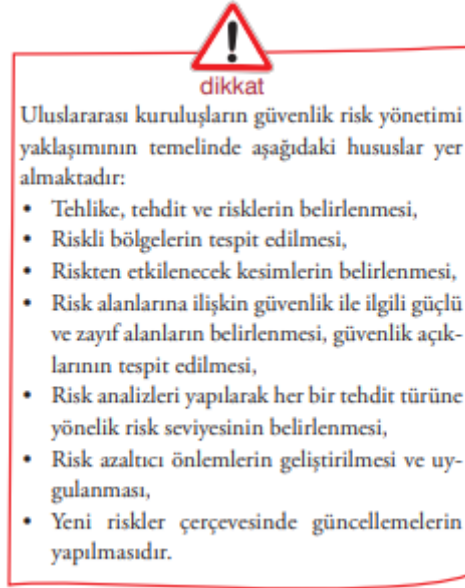
şekil 5. Yıllık faaliyet planlama döngüsü (AFAD, 2013)

AFAD (Afet ve Acil Durum Müdürlükleri ve Koordinasyon Merkezleri) tüm vilayetlerimizde kuruluş gösteren ve acil durumlarda yönetimi ele alan ve tek kontrol merkezi ile yönetimi sağlayan sivil gönüllü çalışanlarıyla acil durumlarda mevcudunu arttırabilen nadir kurumlarımızdan biridir. Tüm kurumlarla irtibat ve birliktelik sağlayarak sorumluluk sahasında gerekli tedbirleri alarak kontrolü ele alır. AFAD ve görevli tüm acil durum kuruluşları şekil 6.'da verilen şemadaki gibi senkronizasyon kuralıyla ilerleyerek müdahalede bulunmaktadır.



Şekil 6. Acil durum senkronizasyon şeması

Acil durumlarda Tehlike ve Risk Analizi safhalarındaki son madde olarak literatürümüzde bulunan madde güncelleme safhası teknoloji ve yaşam konforunun değişmesiyle sürekli değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik uluslararası toplumlar tarafından da takip edilmektedir. Risk yönetiminde ve uygulamasında önem gösteren ve süreklilik gösteren maddeleri önemli tutarak risk analizinde kendilerine kolaylık sağlamışlardır.



Şekil 7. Güvenlik risklerinin analizi (Anadolu Üniversitesi)

SONUÇ

Acil Durumlarda Tehlike ve Risk Analizi 2 ana husus olarak takip edilmektedir:

1. Hazırlık Aşaması
2. İcra Aşaması

Olarak faaliyet göstermektedir. Ana asli aşamalar kendi içinde incelendiğinde tabi bu süreç daha detaylı ve kontrollü olarak devam etmektedir. Sonuç olarak bu ana husus durumunda Hazırlık aşamasından da önce Keşif ve ihbar, şikayetlerin alınması olarak ayrı hususlarda değerlendirmeye alınmalıdır. Buna sebebiyet oluşturmalarının temel amacı Acil durum yaşanmadan önce doğal veya yapay gelişen tepkiler (yeraltı sularının çekilmesi, kentlerin doğal zenginliklerinin farklı kişiler tarafından belirlenerek göz koyma isteği gibi daha birçok keşiflerin toplanarak güncel tutulması ve acil durum ve tehlike gerçekleştiğinde asıl amacın ne olduğunu bilmek tedbir almak için ülkemizin tüm vilayetlerinin yer haritasına detaylı hâkim olunması gerekmektedir. Ve en önemli ayrıntı ise haberleşmenin kesilmemesi, yanlış bilgilendirmenin önüne geçilmesi içil OHAL ilan edilmeden kontrolün sağlanması önem arz etmektedir. Ülkemizin konumu gereği sürekli afet durumları yaşamakta ve yaşamaya devam etmekteyiz. Bu aşamalar pek tabi eklemelerle güncellenir, önlemler arttırılabilir. En temel aşama ve bilinmesi gereken tek tedbir insan hayatı için yapılacak tasarrufun önüne geçilmesi ve kolay yoldan zengin olma isteği ne zaman aşılırsa işte o zaman tüm aşamalar eksiksiz ve gerek duyulmadan bireysel tedbirlerle atlatılarak her türlü acil durumun önüne geçilebilir. Sadece sorumluluk ve aidiyet duygusuyla her türlü aşamanın önüne geçilir, zengin ülke kaynaklarımız daha verimli kullanılarak tasarrufu insan hayatından değil çalışma hayatından yaparak daha yaşanabilir ülkede hayallerin gerçekleştiği ülkeye dönüştürülebilir. Bu süreç sadece takiple yapılacak bir süreç değildir, sürekli kendini yenileyen bir süreç olarak tanımlanabilir.

KAYNAKÇA

AFAD. Genelge. Erişim Tarihi Kasım 16, 2024, <https://www.afad.gov.tr/genelgee>

AFAD. Yönetmelik. Erişim Tarihi Kasım 16, 2024, <https://www.afad.gov.tr/yonetmelik>

Anadolu Üniversitesi. AFET VE ACİL DURUMLAR İÇİN RİSK ANALİZİ.

Anadolu Üniversitesi. Afet ve Risk Azaltma Politikaları.

Çebi, S. AFETLERDE RİSK VE KRİZ YÖNETİMİ.

Ceylan Hüseyin, & Başhelvacı S. Volkan). Risk Değerlendirme Tablosu Yöntemi ile Risk Analizi: Bir Uygulama. International Journal of Engineering Research and Development, Vol.3, No.2, June 2011

Kaçar, F. ACİL DURUM TEKNOLOJİLERİ VE HABERLEŐME.

Kadriye Burcu YAVUZ KUMLU, A. Acil Durum Bilgisi ve Yönetimine Giriş.

Özeti, B., & Kısa, B. AÖF Kitapları Öğrenci Kullanım Kılavuzu.

BÖLÜM 22

Obstetrik Acillerde Güncel Yaklaşımlar

Merve Ölçenoğlu¹

¹ Uzm. Dr., Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Orcid: 0000-0002-5742-6139

Giriş

Gebelik, doğum süreci ve lohusalık döneminde meydana gelen komplikasyonlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde üreme çağındaki kadınlar için önemli bir ölüm ve sakatlık sebebidir (WHO, 2023). Anne ölümleri, ülkelerin sağlık sistemlerinin kalitesini gösteren kritik bir kalkınma göstergesidir ve üreme sağlığı hizmetlerine erişim ile doğrudan ilişkilidir(UNFPA,2022) .

Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre, dünyada her yıl yaklaşık 295.000 anne ölümü meydana gelmektedir ve bu ölümlerin büyük bir kısmı önlenabilir niteliktedir (WHO,2023) . Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2015 raporuna göre, ülkemizde anne ölümlerinin oranı binde 14,7 olarak belirlenmiş ve bu ölümlerin %43' ünün önlenabilir olduğu tespit edilmiştir (TNSA, 2015). Bu veriler etkili doğum öncesi bakım hizmetleri ve acil obstetrik müdahalelerin hayati önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle acil obstetrik bakım yönetiminin temel prensipleri anne ve fetüsün hayatını korumaya yönelik hızlı ve etkili müdahaleleri içerir. Bu prensipler: hızlı ve sistematik değerlendirme, stabilizasyon ve destekleyici tedavi, spesifik obstetrik acillerin yönetimi. Multidisipliner yaklaşım ve iletişim basamaklarından oluşmaktadır (Sağlık bakanlığı, 2022).

1.TRİMESTER ACİLLERİ

Erken gebelik döneminde en sık görülen bulgu vajinal kanamadır ve tüm gebelerin yaklaşık %20'si bu durumdan etkilenmektedir (1). Yine erken gebelik döneminde, abortuslar, ektopik gebelikler, gestasyonel trofoblastik hastalıklar, servikal lezyonlar ya da servikal polipler gibi nedenler kanama sebebi olarak ön plana çıkar (2). Kanama nedenini ortaya koymak için, transvajinal ultrasonografinin kullanımı, hassas hCG test kitlerinin varlığı ve progesteron seviyelerinin ölçümü büyük kolaylık sağlamaktadır.

1. ABORTUSLAR

Abortus, gebeliğin yirminci haftadan önce veya fetüs ağırlığının 500 gramın altında olduğu durumlarda sonlanması olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin %50-70'i ile birlikte klinik olarak tanımlanan gebeliklerin %10-15'i abortus ile sonlanmaktadır(3). Abortuslar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (4);

1. Abortus imminens
2. Missed abortus
3. Blighted ovum (boş gebelik)

4. Komplet abortus

5. İnkomplet abortus

6. Abortus incipiens

Spontan abortusların çoğu (%80) ilk trimesterda meydana gelmektedir ve yarısı kromozomal bozukluklar nedeniyle gerçekleşir. 12. Haftanın üzerindeki abortusların nedeni daha çok maternal kökenlidir ve enfeksiyonlar, endokrinopatiler, beslenme yetersizlikleri, farmakolojik ve çevresel maruziyetler, immünolojik anomaliler, trombofili, uterin patolojiler ve servikal yetmezlik ön plana çıkar (3,4).

Klinikte abortus imminens düşük tehditi olarak tanımlanmakla beraber hastaların kanaması hafiftir serviks kapalıdır. Yatak istirahatı temel öneri olacaktır. Missed abortus; kaybedilmiş gebelik olarak tariflenebilir. USG’ de kalp atımı olmayan embriyo mevcuttur. Boş gebelikte ise USG’ de fetal eleman izlenmez. Her iki antide de kanama miktarı minimal olup, küretaj önerilir. İnkomplet ve komplet abortusta ağırlı vajinal kanama ve parça düşüme şikâyeti vardır ve revizyone küretaj uygulanır ve hastanın kanaması durdurulur. Abortus incipiens, tanım olarak kaçınılmaz düşük olarak tanımlanabilir. Ağırlı vajinal kanama şikâyeti vardır, servikal açıklık mevcuttur. Sonuç olarak düşük kaçınılmazdır ve küretaj ile gebelik sonlandırılmalıdır. Bu hasta gruplarının tümünde dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de; eğer hasta Rh negatif ve 6 haftanın üzerinde bir gebelik mevcutsa mutlaka anti-D immunoglobulin yapılması gereklidir (5).

2.EKTOPIK GEBELİK

Ektopik gebelik; fertilize ovumun uterin kavite dışında herhangi bir yere yerleşmesi olarak tanımlanabilir. Reprodüktif dönemde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmakla birlikte gelişmiş ülkelerdeki verilere göre erken dönem gebeliğe bağlı ölümlerin en önemli nedenidir (6). Son yıllarda insidans artmakla birlikte %2 sıklıkla görülmektedir (7). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların prevalansındaki artış, sigara tüketimindeki yükseliş, yardımcı üreme teknolojilerine yönelik talebin artması ve tüp cerrahisi gibi invaziv girişimlerin yaygınlaşması, bu duruma katkıda bulunan temel etkenler olarak öne çıkmaktadır (8-9-10). Büyük bir kısmı tubal ektopik gebelik olarak karşımıza çıkar (%97) ve klasik bulgular; karın ağrısı, vajinal kanama, menstrüasyonun gecikmesidir. Tanıda transvajinal ultrasonografinin kullanılması ve Beta-hCG düzeylerinin hızlı ve hassas ölçümü sayesinde ilerleme kaydedilmiştir. Bütün bu seçeneklerle beraber ektopik gebelik vakalarının yarısında ilk vizitte tanı konulamaz (11-12)

Tedavi seçenekleri arasında ekspektan yaklaşım, medikal tedavi ve cerrahi yaklaşımlar olup, laparaskopi tanı açısından altın standart olarak kabul görmektedir (13).

3. TROFOBLASTİK HASTALIKLAR

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH), plasentadan kaynaklanan ve birbiriyle ilişkili olan hastalıklar zincirini ifade eder. Bu hastalıklar, trofoblast hücrelerinin anormal proliferasyonu sonucu gelişir ve mol hidatiform, lokal invaziv mol, metastatik mol ve koryokarsinomayı içine alan geniş bir hastalık grubuna verilen ortak isimdir. (14)

Klinik olarak vajinal kanama ve ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda ultrasonografi (USG) kullanımı, normal gebeliğin ekarte edilmesi molar gebeliğin ilk trimester gibi erken dönemde tanınmasına olanak sağlamıştır. Kesin tanı, vakum küretaj sonrası alınan örneğin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur. İleri maternal yaş ve geçirilmiş mol hidatiform öyküsü risk faktörüdür (4).

Tedavide uterus içeriğinin tamamen boşaltılmasını sağlamak için ultrason rehberliğinde vakum küretaj işlemi uygulanır (15). Gebelik planı olmayan ve cerrahi sterilizasyon isteyen seçilmiş olgular ile birlikte, malign gelişim riski olan menopoza yakın hastalarda veya kanamanın durdurulamadığı vakalarda histerektomi yapılabilir (16).

2. ve 3. TRİMESTER ACİLLERİ

1.PREEKLAMPSİ-EKLAMPSİ-HELLP

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin % 5-10'unda görülür ve tam etyopatogeneze belirli olmamakla birlikte plasentasyonun anormal gelişimi teorik olarak öne sürülmektedir. Gebelikte sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması durumu hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır ve hipertansiyonun başladığı gebelik haftası ile bu duruma eşlik eden diğer bulgulara göre sınıflandırma yapılır (17,18). Gestasyonel hipertansiyon; preeklampsi/eklampsi/HELLP Sendromu; kronik hipertansiyon; kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze preeklampsi olmak üzere 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan geniş ölçekli çalışmalara bakıldığında gebeliklerin yüzde 11'inin HT ile ilgili bir teşhisi olduğu ve bunların yüzde 4.7'sinin preeklampsi, yüzde 3.8'inin gestasyonel HT, yüzde 1.7'sinin kronik HT ve yüzde 0.6'sının sınıflandırılmamış HT olduğu tespit edilmiştir (19).

Gestasyonel hipertansiyon gebelikte en sık karşımıza çıkan HT çeşitidir ve nullipar kadınların % 6-17'sinde, multiparların % 2-4'ünde görülür (20,21). Gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan ve proteinüri ile end organ bulgularının olmadığı, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg üzerinde hipertansiyon varlığıdır (22). Postpartum 12. haftadan önce normale döner.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra veya postpartum dönemde yeni ortaya çıkan hipertansiyonla birlikte, proteinüri olsun ya da olmasın ciddi uç organ disfonksiyonu ile karakterize, multisistem progresif bir hastalıktır. Vakaların %90' ı 34. Gestasyonel hafta üzerinde görülmekle beraber, %10 luk kesim maalesef 34. Gebelik haftasının altında tanı almaktadır. Preeklampsi yeni başlayan hipertansiyonla karakterizedir ve sıklıkla proteinüri ile birlikte görülür. Proteinüri olmadığı durumlarda preeklampsi, trombositopeni, böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu, pulmoner ödem veya ilaca yanıt vermeyen şiddetli baş ağrısı ve görme bozuklukları gibi diğer ciddi semptomların varlığıyla da tanımlanabilir. Ülkemizde de anne ölümlerinin en önde gelen nedeni preeklampsidir (23).

Preeklampsi, klinik olarak ilerleyici bi durumdur ve ACOG, preeklampsiyi şiddetli özellikleri olan veya olmayan olarak tanımlar (Tablo 1) (24).

Tablo 1. Şiddetli preeklampsi bulguları
Kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg olması
Trombositopeni ($\leq 100.000 \mu l^{-1}$)
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (Aspartat aminotransferaz veya alanin aminotransferazın normal üst sınırın 2 kat ve üzerinde olması veya açıklanamayan sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı)
Böbrek yetmezliği (başka neden olmaksızın kreatinin 2 kat artışı)
Pulmoner ödem varlığı
Görme bozukluğu
Yeni başlayan, başka sebeplerle açıklanamayan, medikal tedaviye yanıtız baş ağrısı

Preeklampsî gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 2) (25).

Tablo 2. Preeklampsî gelişimi için güçlü ve orta risk faktörleri	
Güçlü Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri
Preeklampsî öyküsü	Primiparite
Kronik hipertansiyon	İki gebelik arasının 5 yıldan fazla olması
Vücut kitle indeksi >30 kg/m ²	Anne yaşı ≥40 yıl
Pregestasyonel diabetes mellitus	Ailede preeklampsî öyküsü
Antifosfolipid antikor sendromu/SLE	Multipl gebelik
Yardımcı üreme tedavileri	Kronik böbrek yetmezliği

Eklampsî, preeklampsinin şiddetli bir ilerlemesini temsil eder ve preeklampsisi olan bir gebede nöbetlerin ortaya çıkmasıyla tanımlanır Eklampsî, preeklampsiden daha az yaygındır ve preeklampsisi olanlarda yaklaşık %1,4'lük bir insidansa sahiptir. Eklampsî vakalarında maternal mortalite ve morbidite riski önemli ölçüde artmıştır ve bu da hızlı tanı ve yönetimin aciliyetini göstermektedir (26).

Preeklampsî tanısı konulan hastalar yakın gözlem amacıyla yatışlı takip edilmelidir. Ayaktan takiplerde tablonun hafif mi yoksa ağır bir tablo mu olduğunu tespit etmek güç olabilir. Hafif olgularda terime yakın gebeliklerde doğum önerilebilir. İzlem önerilen hasta grupları ise haftada 2 kez görülmeli, her muayenede trombosit sayısı ve karaciğer enzim düzeylerine bakılmalı, NST (nonstress test) ve seri ultrasonografilerle fetal gelişim ve amniotik sıvı değerlendirilmelidir.

Şiddetli preeklampsî klinik acil bir durumdur ve 34 hafta üzerinde tespit edildiğinde acil doğum endikasyonu vardır. 34 haftadan daha küçük olgularda maternal ve fetal iyilik hali göz önüne alınarak doğum planlaması yapılabilir. Konvüzyonları önlemek için magnezyum sülfat (4-6 gr MgSO₄ intravenöz) tedavisi kullanılır. Şiddetli hipertansiyonun tedavisi için intravenöz hidralazindir verilebilir. Amaç olası serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesidir (3). Diğer kullanılan ilaçlar labetalol, sodyum nitroprusid, nifedipin, nitrogliserindir.

Yine eklampsî tedavisinde de amaç nöbetleri ve bununla beraber, serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonların önüne geçerek

hipertansiyonu kontrol altına almaktır. Gebelik haftasına bakılmaksızın hızlı bir şekilde doğumun gerçekleşmesi gerekir. Aksı takdirde HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzim seviyelerinde artış, düşük trombosit sayıları), yaygın damar içi pıhtılaşma veya böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

Kronik hipertansiyon; gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyondur. Hastaların büyük çoğunluğunda ailede hipertansiyon öyküsü ile ilişkili olabilen esansiyel hipertansiyon izlenmektedir (27). Sekonder nedenler daha az etkilidir. 24 saatlik kan basıncı takibi kronik hipertansiyonu doğrulayabilir.

Süperempoze preeklampsi, gebelik öncesinde mevcut olan veya gebeliğin erken döneminde tanı almış kronik hipertansiyona eşlik eden bir klinik durumdur. Bu durum, gebeliğin 20. haftasından itibaren ortaya çıkan yeni proteinüri veya uç organ disfonksiyonu gibi özelliklerle karakterize edilir. Ayrıca, kronik hipertansiyonu ve proteinürisi bulunan bireylerde, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hipertansiyonun kötüleşmesi, direnç kazanması veya ani başlangıç göstermesiyle, şiddetli semptom ve bulguların varlığı süperempoze preeklampsi tanısını destekler. Bu hastalık, hem maternal hem de fetal sonuçların olumsuz etkilenmesi açısından önem taşır ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (28).

2.PLASENTAL ANOMALİLER

Plasenta anomalileri çeşitli olumsuz fetal-neonatal ve maternal komplikasyonlarla ilişkilidir. Üç ana türü vardır: plasenta previa, plasenta akreta spektrum bozuklukları ve vaza previa (29). Yardımcı üreme teknikleri ve sezaryen doğum oranlarının artması nedeniyle plasental anomali insidansı son yirmi yılda yükselmiştir (30-33).

Plasenta previa, plasental dokunun servikal os üzerine ya da yakın çevresine yerleşmesiyle karakterize bir obstetrik anomalidir. İki temel varyasyonu bulunmaktadır:

- Plasenta Previa Totalis: Plasentanın servikal osu tamamen kaplaması durumudur
- Plasenta Marjinalis: Plasentanın, servikal osun 2-3 cm yakın çevresine uzanması ancak serviksi tamamen örtmemesi hali

Bu durumun insidansı yaklaşık olarak her 1000 doğumda 4 vaka şeklinde rapor edilmiştir. Plasenta previa, gebeliğin üçüncü trimesterinde sıklıkla ciddi

maternal hemoraji ile kendini gösterir ve tanısı genellikle ultrasonografi ile doğrulanır. Klinik yönetim, gebeliğin süresi, kanama şiddeti ve fetal durum gibi değişkenlere bağlı olarak belirlenir. Durumun kontrol altına alınamaması halinde genellikle sezaryen doğum yöntemi tercih edilmektedir. (34)

Plasenta akreata, plasental villusların myometriuma anormal invazyonu ile karakterize edilen ciddi bir obstetrik durumdur. Histopatolojik açıdan, plasental villusların myometriuma temas etmesi durumunda plasenta akreata, myometriumu invaze etmesi durumunda plasenta inkreata ve uterin serozaya kadar ulaşması halinde plasenta perkreata olarak sınıflandırılmaktadır. Bu durumun en önemli risk faktörleri arasında, plasenta previa ile birlikte görülen sezaryen öyküsü öne çıkmaktadır. Patogeneizde, plasenta akreatanın oluşumunda, plasental yatağın yetersiz desidualizasyonu ve trofoblastik invazyonun uterin skardaki anomalilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Klinik yönetimde başarı, antenatal dönemde doğru teşhis konulmasına dayanmaktadır ve ultrasonografi, tanıda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Plasenta akreatanın tedavisi genellikle multidisipliner bir cerrahi ekip gerektirir ve standart yaklaşım, sezaryen histerektomidir. Ancak, seçilmiş vakalarda konservatif tedavi uygulanarak fertilité korunması sağlanabilir (35-37).

Vaza previa, fetal damarların servikal os üzerinden velamentoz insersiyonudur ve insidansı 1/6000'dir (38). Tanı ultrasonografi ile konabilir. Klinik olarak vakalar akut vajinal kanama ile karşımıza çıkar ve eğer hızlı bir şekilde müdahale edilmezse ani fetal ölüm görülebilir. Acil sezaryen ile doğum seçilecek tedavi yöntemidir.

3. ABLASYO PLASENTA

Plasentanın fetüs doğmadan önce uterus bağlantı yerinden ayrılmasıdır. 1/75-1/226 doğumda bir görülür (39). Klinikte vakalar ; vajinal kanama, abdominal ağrı, uterin hipertonsite, güven vermeyen fetal kalp hızı paterni, fetal ölüm ve DIC tablosu ile karşımıza çıkabilir(39).

Maternal komplikasyonlar arasında yaygın intravasküler koagülasyon (dissemine intravasküler koagülasyon, DIC), doğum sonrası kanama, hemorajik şok, anemi ve maternal mortalite gibi ciddi koagülasyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Fetal komplikasyonlar ise, gestasyonel yaş, plasental ayrılmanın lokalizasyonu ve yüzdesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu komplikasyonlar arasında preterm doğum, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), intrauterin fetal kayıp, akut fetal distres, neonatal asfiksi ve neonatal mortalite gibi durumlar yer almaktadır (40-43). Maternal ve fetal duruma,

gestasyonel yaşa ve semptomların ciddiyetine göre doğum planlaması yapılır. Acil doğum seçeneği dekolmanın şiddetine ve fetüsün canlı veya ölü olmasına bağlıdır. Fetus preterm ise fetal iyilik hali yakın gözleme alınarak doğum geciktirilebilir. Tokolitik tedavi uygulanmaz.

4.PRETERM DOĞUM

Tanım olarak 37. gebelik haftasından önce doğumun başlamasıdır. Prevelansı %10 civarındadır (44). Perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir ve konjenital anomalisi olmayan yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %75'i preterm doğum kaynaklıdır (45). Preterm eylem preterm doğumun en sık nedenidir.

Preterm doğum öyküsü, maternal yaş (17 yaş altı veya 35 yaş üzeri), maternal etnik köken, düşük sosyoekonomik düzey, çoğul gebelik, polihidroamnioz, enfeksiyon, gebelikler arası sürenin 6 aydan kısa olması, sigara, alkol, bazı konjenital anomaliler, servikal yetmezlik, ilk trimesterde vajinal kanama, uterin anomaliler, geçirilmiş servikal operasyonlar, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler preterm doğum açısından öngörülen risk faktörleri arasındadır (46-48).

Tanı için, 20 dakika içerisinde en az 4 veya 60 dakika içerisinde en az 8 uterus kontraksiyonunu ile beraber servikal dilatasyon ve silinmenin olması kriter olarak göz önüne alınır (49).

Preterm eylem nedeni başvuran ; intrauterin ölü fetus, yaşamla bağdaşmayan fetal anomaliler, fetal distres , erken membran rüptürü (olgu bazında, tersiyer merkeze sevk veya antenatal steroid uygulaması sürecinde tokoliz yapılabilir), klinik koryoamniyonit (ateş, uterin hassasiyet, ağrı, kötü kokulu akıntı) , plasenta dekolmanı, hemodinamiyi bozan maternal kanama, ağır preeklampsi/eklampsi olgularında doğum endikedir. Acil durumlar haricinde tedavinin asıl amacı anne ve fetus için uygun olan bir merkeze doğum gerçekleşmeden nakledilmesi, neonatal enfeksiyonları önlemek amacı ile antibiyotik tedavisi ve neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amaçlı kortikosteroidlerin antenatal uygulanmasını kapsar. Tokolitik tedavi: 24-34. haftalar arasında doğumu geciktirmek için 48-72 saat süre ile önerilir. Antenatal steroidlerin etki etmesi veya gebenin tersiyer bir merkeze sevk için zaman kazandırır. Antenatal steroid uygulaması fetal akciğer matürasyonunu hızlandırır. Betametazon veya deksametazon kullanılabilir (50).

5.FETAL DİSTRESS

Fetal distress intrauterin oksijen yetersizliğine bağlı olarak asidoz gelişmesi ve neticede fetusun buna gösterdiği tepkilerin tümüdür. Tanı amacıyla; nonstress test (NST), kontraksiyon stress test (CST), Doppler ultrasonografi, fetal biyofizik profil, amnios sıvı indeksi, , skalp kan örnekleri, umbilikal kord kanında laktat, arginin, vazopressin saptanması, umbilikal kord kan gazları ve yeni doğanda Apgar skorlaması kullanılabilir. En sık olarak kullanılan NST parametrelerinde fetal kalp atım hızı aralığı 110-160 atım/dakika , fetal kalp hızı variabilitesinin 5-25 atım/dk arasında olması ve akselerasyonların bulunması FİGO tarafından belirlenmiş kriterlerdir. Bunların dışındaki traseler patolojik kabul edilir.

Anormal durumlarda ilk olarak oksijen tedavisi, lateral pozisyon verme, hidrasyon, oksitosin indüksiyonu alıyorsa oksitosin tedavisinin kesilmesi gibi basamaklar uygulanabilir. İleri değerlendirme amacıyla vibro-akustik stimülasyon, amnion sıvı indeksi, biyofizik profil, doppler ultrasonografi bakılır ve asidoz durumu tam anlamıyla ekarte edilemezse acil operasyon düşünülmelidir.

DOĞUM ACİLLERİ

1.UTERİN RÜPTÜR

Uterin rüptür, tanım olarak gebelik sırasında, doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra oluşan uterus kasının yırtılmasıdır (51). Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artıran acil obstetrik bir durumdur. Daha önce sezaryen doğum yapmış olmak, uterus skarları, uterus anomalileri, grandmultiparite, oksitosin kullanımı, plasenta perkreta, düşük sosyoekonomik düzey, uzamış doğum eylemi risk faktörlerindendir (52,53). Uterus rüptürü sonrası, uterus hasarı onarılamayacak düzeyde olduğunda veya kontrol edilemeyen kanama hayat kurtarıcı bir prosedür gerektirdiğinde histerektomi gereklidir.

2.OMUZ DİSTOSİSİ

Omuz takılması doğum esnasında fetal başın doğumundan sonra omuzların pelvis içinden kurtulamamasıdır. İnsidansı yüzde 0.15-1.7 arasındadır (54). Makrozomik fetüslerde ya da abdominal çapın baş çapından büyük olduğu fetüslerde görülebilir ancak omuz takılmasını öngörmeyi sağlayacak net bir yöntem yoktur. maternal obezite, 4000 gram üzerinde bebek doğurma öyküsü, diabetes mellitus, doğumda uzamış 2. evre, deselerasyon fazının uzaması, kısa boy, ileri anne yaşı, platipelloid pelvis tipi risk faktörleri arasında sayılabilir (55). fetus komplikasyonlar arasında; brakial plexus hasarı, klavikula, humerus gibi

uzun kemiklerde fraktür , intrakranial hemoraji, kalıcı nörolojik defisit birlikte fetal hipoksi, fetal ölüm görülebilir. Postpartum kanama, 3. veya 4. derece lacerasyonlar, uterus rüptürü, rektovajinal fistül, mesane atonisi gibi maternal komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir.

Omuz distosisi görülmesi halinde yapılacak işlem hızlı bir şekilde omuzun pelvisten kurtarılmasına çalışılmasıdır ve bu amaçla bazı manevralar uygulanabilir (Mc Roberts, Suprapubik basınç, Wood's vida manevrası, Rubin manevrası, arka kolun doğurtulması, diz-dirsek manevrası, Zavanelli manevrası). Lüzum halinde klavikula kırılması, kleidotomi, simfizyotomi uygulanabilir.

3.KORDON SARKMASI

Umbilikal kord prolapsusu doğum eyleminin devamını zora sokan ve nadir oluşan bir obstetrik acildir. İnsidansı 1/162 ile 1/714 aralığındadır (56). Nadir oluşmasına karşın, oluştuğunda maternal ve fetal morbidite ile mortalitede artışa neden olmaktadır. Risk faktörleri arasında; malprezentasyonlar, düşük doğum ağırlığı (2500 gram altı), prematürite, çoğul gebelikler, multiparite, polihidramniyos ve obstetrik manipölasyonlar sayılabilir (57).

Kord prolapsusu durumunda ilk yapılması gereken işlem fetal prezente olan kısmın yukarı doğru itilmesidir bu amaçla da mesanenin 400–500 ml sıvı ile şişirilmesi etkin bir itici güç sağlayabilir. Trendelenburg veya diz dirsek pozisyonu vermek ile prezente olan kısmın kordon üzerine basısı azaltılarak müdahaleyi kolaylaştırılabilir. Acil sezeryan doğum tercih edilmelidir (58).

4. AMNİYON MAYİ EMBOLİSİ

Amniyotik sıvı embolisi , ani kardiyovasküler kollaps, değişen zihinsel durum ve dissemine intravasküler pıhtılaşma (DIC) ile karakterize nadir görülen ve sıklıkla ölümcül olan acil obstetritlerden biridir (59). Doğum sırasında gelişebildiği gibi doğumdan hemen sonra da gelişebilmektedir. Ancak postpartum 48 saat içinde de meydana gelebilmektedir. Klasik bulgular olarak ani gelişen dispne ve hipotansiyonla birlikte olan kardiopulmoner yetmezlik bulgularıdır. İleri dönemde kanamalar, yaygın damar içi pıhtılaşma, konvüzyonlar görülebilir. Tedavi destekleyici ve semptomlara yöneliktir.

Kaynaklar

1. Everett C. Incidence and outcome bleeding before the 20th week of pregnancy: Prospective study from general practice. *BMJ* 1997; 315: 32-4.
2. Hoey R, Allan K. Does speculum examination have a role in assesing bleeding in early pregnancy? *Emerg Med J* 2004; 21: 461-3. [CrossRef]
3. Gabbe GS, Niebyl RJ. *Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler*. 5/E Nobel Tıp Kitabevi 2009; 24: 628-45
4. Nas T, Yılmaz E. Erken Gebelik Kanamaları, Türkiye Klinikleri. *J Surg Med Sci*. 2006; 2: 1-5.
5. Günalp S, Tuncer S. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Tanı Ve Tedavi. *Pelikan Yayıncılık* 2004; 35: 395-401.
6. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:89–99
7. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical Management of Ectopic Pregnancy. 2008; 111: 1479-1485.
8. Yenen MC, Dede M, Goktolga U, Kucuk T, Alanbay I, Pabuccu R. Ektopik gebelikte risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45: 244- 248.
9. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, BNosuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093- 1099.
10. Rossing MA, Daling JR, Voigt LF, Stergachis AS, Weiss NS. Current use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. *Epidemiology* 1993; 4: 252-258.
11. Wedderburn CJ, Warner P, Graham B, et al. Economic evaluation of diagnosing and excluding ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25:328–333.
12. Murray H, Baakdah Fertility Society Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for practice. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:115–125.
13. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD00324
14. Berkowitz RS, Goldstein DP.: *Gestational Trophoblastic Disease*, Novak's Gynecology ed. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, Twelve edition, Mass Publishing CO, Philadelphia, U.S.A, 1996;35:1261.
15. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93. doi: 10.1002/ijgo.13877. PMID: 34669197; PMCID: PMC9298230.

16. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3):548-52. doi: 10.1097/01.AOG.0000174583.51617.25. PMID: 16135585.
17. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715.
18. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237
19. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014 HCUP Statistical Brief #222. April 2017.
20. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. (Accessed on May 18, 2020)
21. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009; 122:890.
22. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011; 29:937
23. Madazlı R, Özgön M, Aksu MF, Köse Y. Maternal Mortality in Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology and Intensive Care Unit. Weinstein D, Chervenak F, eds. *The First World Congress on Maternal Mortality.* Monduzzi Editore 1997; ss:145-8.
24. ACOG. ACOG practice bulletin no 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 1-25.
25. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753.
26. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
27. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 1211- 21.
28. Uğurlu, M., & Yavan, T. (2018). Preeclampsia, Maternal and Fetal Effects, Management, Interventions For Prevention and Nursing Role. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 50(2), 75–81. <https://doi.org/10.16948/zktipb.358118>.

29. Jauniaux E, Silver RM. Rethinking Prenatal Screening for Anomalies of Placental and Umbilical Cord Implantation. *Obstet Gynecol.* 2020;136:1211–16. 10.1097/AOG.0000000000004175
30. Jauniaux E, Bunce C, Gronbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:208–18. 10.1016/j.ajog.2019.01.233 [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Fan D, Li S, Wu S, Wang W, Ye S, Xia Q, et al. Prevalence of abnormally invasive placenta among deliveries in mainland China: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6636. 10.1097/MD.0000000000006636 [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Fan D, Wu S, Wang W, Xin L, Tian G, Liu L, et al. Prevalence of placenta previa among deliveries in Mainland China: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5107. 10.1097/MD.0000000000005107 [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Pavalagantharajah S, Villani LA, D'Souza R. Vasa previa and associated risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2:100117. 10.1016/j.ajogmf.2020.100117 [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Faiz AS, Anath CV. Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and metaanalysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 175-90. [\[CrossRef\]](#)
35. Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95:660-8.
36. Fox H. Placenta accreta: 1945-1969. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:475-90.
37. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta, 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
38. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: Prenatal diagnosis, natural evolution and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 572-6. [\[CrossRef\]](#)
39. Clark SL. Placenta previa and abruptio placenta. In Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practice*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Company 2004; ss: 713.
40. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005–1016.

41. Hossain N, Khan N, Sultana SS, et al. Abruptio placenta and adverse pregnancy outcome. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 443–446.
42. Wei SH, Helmy M, Cohen AJ. CT Evaluation of placental abruption in pregnant trauma patients. *Emerg Radiol* 2009; 16: 365–373.
43. Rai L, Duvvi H, Rao UR, et al. Severe abruptio placentae--still unpreventable. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 29: 117–120.
44. Preterm birth. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, (Eds). *Williams Obstetrics*, 25th Ed, McGraw-Hill Education, 2018: p.803-834.
45. Lyons CA, Garite TJ. Corticosteroids and fetal pulmonary maturity. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 45:35-41.
46. Suhag A. Preterm birth prevention in asymptomatic women. In: Berghella V (Ed). *Obstetric Evidence Based Guidelines*, 3rd Ed, Taylor and Francis Group, 2017: p.193-212.
47. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, Das A, Thom E, Johnson F, McNellis D, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The Preterm Prediction Study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 1998; 88:233-238.
48. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2001; 18:245-249
49. Önderoğlu L, Başaran A. Preterm Doğum. *Türkiye Klinikleri. J Surg Med Sci* 2006; 2: 29-41.
50. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG Committee Opinion No: 713 (August 2017). *Obstet Gynecol* 2017; 130:e102-e109.
51. Manoharan M, Wuntakal R, Erskine K. Uterin rüptürü: bir yeniden inceleme . *Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı*. 2010;12(4):223–30. doi: 10.1576/toag.12.4.223.27613.
52. Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterin rüptürü: risk faktörleri ve gebelik sonucu. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Ekim;189(4):1042–6. doi: 10.1067/S0002-9378(03)01052-4
53. Al-Zirqi I, Daltveit AK, Forsen L, Stray-Pedersen B, Vangen S. Tam uterin rüptürü için risk faktörleri. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Şubat;216(2):165e1–165e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.017.

54. Benedetti TJ, Gabbe SG. Shoulder dystocia- a complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet gynecol* 1978; 52: 526-9.
55. Lewis DF, Edwards MS, Asrat T, Adair CD, Brooks G, London S. Can shoulder dystocia be predicted? *J Reprod Med* 1998; 43: 654-8.
56. Yla-Outinen A, Heinonen PK, Tuimala R. Predisposing and risk factors of umbilical cord prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:567-570
57. Brown RD,Jr., Trupin SR,Brown ML. Umbilical cord prolapse: a contemporary look. *J Reprod Med* 1991;36:13-14.
58. Usta IM, Mercer BM, Sibai BM. Current obstetrical practice and umbilical cord prolapse. *Am J Perinatol* 1999;16:479-484.
59. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic Fluid Embolism: An Evidence-Based Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 201(5): 445.e1–445.13

BÖLÜM 23

Jinekolojik Acillerde Güncel Yaklaşımlar

Merve Ölçenoğlu¹

¹ Uzm. Dr., Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Orcid: 0000-0002-5742-6139

1.GİRİŞ

Acil servise jinekolojik ndenle başvuran hastlar , genellikle reproduktif çağda olup, postmenopozal dönemde nadir olarak görülür. Başvuru sebebi genellikle akut pelvik ağrıdır. Jinekolojik akut pelvik ağrının sık görülen sebepleri arasında ektopik gebelik rüptürü, over kist rüptürü,adneks torsiyonu sayılabilir. (1)Günümüzde gelişmekte olan görüntüleme yöntemleri, iyileşen labaratuvar testleri ile hastların doğru tanı ve tedaviye en hızlı ulaşması desteklenmektedir. Uygun tedbirler alınarak , jinekolojik acil druumlar açısından sıralı , klinik ve pratiğe dayanan yaklaşımlar değerlendirilmelidir. Erken tedavinin en önemli amacı reproduktif dönemdeki hastanın fertiltmesini korumak ve gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi en aza indirmek amaçlanır.

2.PELVİK AĞRIYA YAKLAŞIM

Pelvik ağrı , kadınlarda oldukça sık görülen ; jinekolojik olan veya olmayan çokça sebep bağlı , klinik açısından iyi değerlendirilmesi gereken bir durumdur. 3 aydan kısa süredir var olan pelvik ağrı, akut pelvik ağrı olarak değerlendirilir ve jinekolojik ve obstetrik dışı sebepler de mutlaka değerlendirilmelidir(gastrointestinal semptomlar, kas ve iskelet ağrıları vs) Jinekolojik sebepler arasında, over torsiyonu, kist rüptürü, ektopik gebelik ve rüptürü, dismeore,tuba overyan abseler ve PID öncelikli olarak sıralanabilir. Ağrının başlangıç zamanı,yeri lokalizasyonu, yayılıp yayılmadığı, sıklığı gibi bilgiler detaylıca alınmalı, eşlik eden varsa diğer şikayetler de değerlendirilmelidir. Over torsiyonu, kist rüptürü gibi durumlarda ağrı daha kolik ve ani başlangıçlı seyrederken; abortus , polipler veya myom dejenerasyonu gibi durumlarda daha çok uterin kontraksiyonlar şeklinde vizuelize olur. Bulantı kusma vajinal kanama , dismenore gibi semptomlar da bu ağrılara eşlik edebilir. Detaylı jinekolojik hikaye alınmalıdır. Bu noktada hastanın daha önce geçirilmiş batin cerrahileri yapışıklıklara sebep olabileceğinden; adneksiyal kistler veya tubal patolojiler adneks torsiyonu veya pelvik inflamatuvar hastalığın riskini artırabilir. . Daha önce geçirilmiş ektopik gebelikler yine ektopik gebelik olasılığını artırır.

Hastanın vitl bulguları hızlıca değerlendirildikten sonra, stabil ise batin muayenesi ; bimanuel muayene ve gerekirse spekulum muayenesi yapılır. Dış genitalye değerlendirilir, enfeksiyon bulguusu varsa örnek alınır , spekulum muayenesi ile yabancı cisimler polipler , abort materyali veya laserasyonlar değerlendirilebilir. Yine bimanuel muayene ile servikal ısı artışı , hassasiyet olup olmaması hastanı PID açısından değerlednirlmesine olanaka sağlar(2)

Labaratuvar bulgularında ilk yapılması gereken test b hcg testidir. Olası intrauterin abortus veya ektopik gebeliğin ekartasyonu açısından oldukça önemlidir. Yine tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, tam idrar tetkik de tanıları desteklemeye faydalı olan testlerdendir. Transvajinal ultrason (TVUSG) uterus ve overleri değerlendirmek acındna düşük maliyetli , kolay bir yöntem olsa da tek başına yeterli olamayn durumlarda Manyetşk rezonans(MR) veya Bilgisayarlı Tomografi(BT) den de faydalanılmalıdır. Tüm tetkiklere ve muayene ragmne tanısı konulmıyan ahstalarda diagnostik laparoskopi veya laparotomi yapılabilir. Cerrah kararı, efektif zamanda, hastanın durumu kötüleşmeden alınmalıdır.(3) Kronik pelvik ağrının ise endometriozis, plipler, myomlar , kronik pelvik enflamastıvar hastalıklar, rahim içi araçlar gibi bir sürü sebebi olabilir. Yine tanı yöntemleri olarak TVUSG,BT,MR kullanılabilir ve hastanın tedavisi analjezi desteğinden cerrahiye kadar uzanır.(4)

3. JİNEKOLOJİK ACİLLERDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Gebeliğin ekarte edildiği Pelvik ağrıların en sık nednleri arasında PID, over kistleri ve torsiyonu, endometrioma gibi sebepler sayılabilir. Hastay uygulanan görüntüleme yöntemleri bu sebeplerle birlikte değerlendirilir. Tipik radyolojik bulguların bilinmesi , klinik açıdan tanı koymya yardımcı olur.

USG kolay kullanımı, düşük maliyeti de olması sebebi ile ilk tercih edilen yöntem olmalıdır transvajinal ve abdominal yolla uygulanabilir ve uterus, adneksler , tubalar, ve doplaer bakı ile değerlendirme yapılabilir.

BT genellikle usg den sonuç alınmayan hastalarda endike olup abse, hematoma veya pelvik ağrıya sebep olabilecek diğer tanıları da değerlendirmede yardımcı olur. Yime mr da özellikle yumuşak dokuları değerlendirmede, solid , kan, yağ içeriklerinin gözlemlenmede usg nın yetersiz kaldığı noktalarda destek alınabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde verilerek özellikle adneksiyal kitlelerin veya abselerin solid alan içerikleri, kontrast tutulum şekilleri değerlendirilebilir. (5)

PID de erken usg bulgularında uterus boyut artışı, seroza düzensizliği, pelviste bir miktar mayı ve ödeme sekonder heterojenite artışı izlenebilir. Yine postpartum dönemde endometrial kavitede plesental ve gestasyonel artıklar endometriye sebep olabilir ve bunlar usg ile değerlendirilebilir. PID yapabilecek sebeplerden biri de akut salpenjit olup, usg de tuba duvarları ödemli ve gemelde 5 mm den kalın izlenir. (6)Kalınlaşmış mukoza katlantıları dişli çark görünümüne benzetilebilir.(5) Tubaoveryan abse geliştiğinde artık tuba ve overler ayırt edilemez, abse duvarı TVUSG de belirginleşmi ve servikal hassasiyet mevcuttur.

Bt de kalınlaşmış izlenen broad ligamentının anteriora devıye olması, uterus sınırlarının belirginlesmesi, ayırıcı tanıda yardımcı olur. (7)

Over kistleri genellikle basit görünumlu olup , 2-3 cm folikül kisti ağrısı şeklinde acı servoste karşımıza çıkabilir. Usg ile tespit edilebilir. 5 cm den büyük kistler duvar nodularitesi, kist içeri gibi durumların araştırılması için MR ile değerlendirilmelidir. Hemorajik kistler usg de içinde pıhtı görünümü, ve kist içindeki lizise bağlı olarak izlenen dantelsi görünüm olarak prezente olurlar (8)

Adneks torsiyonu tek başına overde izlenebileceği gibi, tuba ile beraber de görülebilir. Usg bakıda dopler de kanlanma kaybı over foliküllerinin perife itilmiş olması, over dokusunun buyuması ve etrafında sıvı birikimi görülebilir. Mr, BT, ve usg de girdap bulgusu karakteristiktir .(5) Over torsiyonunda önce venöz akım kesilip arteriyal dolasım devam ettiğinden kanlanma izlenmesi torsiyonu ekarte ettirmez.. Torsiyın dusunduren başka bır bulgu da uterusun ipsilateral tarafa deviasyonu ve aynı tarafta vasküler yapıların belirginlesmesi olarak değerlendirilebilir.(9)

4.ADNEKSİYAL KİST RÜPTÜRÜ

Over kist rupturleri ve kanaması reprodktuf çağda sık rastalanan bır durum oluğp fizyolojik veya patolojik olabilir. Ovulasyon döneminde folikül kistının patlamasına sekonder gelişen ağrı mittelschmerz ağrısı olarak ortaya çıkarken batin içinde kanayan kist rupturlerinde ağrının şiddeti periton irritasyona , kanama miktarına ve derecesine bağlı olarak değısr. (10) Aseptomatik olabileceği gibi egzersız veya koit sonrası anı başlayan, bulantı kusmanın eslık aettığı alt kadrın ağrısı olarak karşımız acıkabilir. (11) Kanama miktarına bağlı olarak hipotansiyon, taşikardi izlenebilir. Hemaodinamısı stabil olmayan hastalarda kan urunu replasmanı ve gerekirse cerrahı tedavi düşünulmelidir. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerinden usg , efektif yanıt verir. Fakat tanıyı ekrate ettirmez. Hastalarda mutlaka hemogram takibi yapılmalıdır. Hemodinamısı bozulmamış hastalarda konservatif izlem ve analjezi uygun görülürken. Hemodinamısı bozulmuş, batin içi serbets mayı artısı, hg dususu, 48 sa içinde hastada rahatlama belirtilerinin olmaması, enfeksiyon gibi durumlar cerrahı için uygun endikasyonlar olarak değerlendirilir.(12,13)

5.PELVİK INFLAMATUVAR HASTALIK (PIH)

Pelvik enflamatuvar hastalık, genıtal bolge vulva vejnede mikroorganizmaların asendean yolla gebelik veya cerrahi girişim olmaksızın batin içine, overler , uterus , tubalara yayılması durumudur. Akut gelişmesi, fertilitateyi etkilemesi sebebi ile erken tabı ve tedavisi önem taşımaktadır.(14)

Multipl cinsel partner, RİA, D/C(dilatasyon ve küretaj) gibi girişimsel işlemler risk faktörleri arasında sayılabilir.

Mikst patojen içeren enfeksiyonlar olmakla beraber ,N.gonorrhoeae, chlamydia trachomatis,Bacteroides, Gardnerella vaginalis, Streptokoklar, Mycoplasma hominis, Ureaplasma etyolojide suçlanan patojenlerdir. Hastalar en sık ağrı şikayeti ile absvrur ve genellikle bilateral alt kadrn ağrısı eşlik eder, ateş tanı için şart değildir. Periton hassasiyetine bağlı bulantı kusma görülebilir. Bimanuel muayenede columbia hassasiyet ve ısı artışı izlenebilir. Labaratuvar bulgularında lökositoz, akut faz reaktanlarında artış izlenebilir . USG tanıda her zaan yeterli olmayabilir, MR veya BT değerlendirilebilir. Tanısının doğrulanmasında laparoskopi gold standarttır.(15)

Tedavisinin asıl amacı hastayı PID nın uzun dönem etkilerinden korumaktır. Kombine antibiyoterapi tercih edilir.(16) Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) önerisine göre; Ayaktan tedavide günde 2 kez, 14 gün 400 mg ofloflokasin ve günde 2 kez 500 mg metranidazol önerilir. Veya 250 mg tek doz seftriakson , veya 2 gr sefoksitin ile 1 gram probenamid , veya başka bir paranteral 3. Kuşak sefolosporin e ek olarak 14 gün boyunca 100 mg doksisisiklin diğer tedavi seçenekleri arasında bulunur.Eğer 72 saatte yanıt alınamıyorsa, immunsupesif bir durum varsa, gebelik , pelvik abse gibi durumlardan biri eşlik ediyorsa hospitalizasyon ve parenteral tedavi önerilir(17) Parenteral tedavide CDC önerisi 6 saatte bir sefoksitin veya 12 saatte bir sefotetan +12 saatte bir 100 mg doksisiklin ve sonra 14 gün , günde 2 kez 100 mg doksisisiklin ; veya 8 saatte bir 900 mg klindamisin + 2mg/kg gentamisin yükleme Ve sonrqa 14 gün günde 2 kez100 mg oral doksisisiklin veya toplam 14 gün günde 4 kez 450 mg klindamisin şeklindedir.(18) Eğer rahim içi araç varsa antibiyoterpi başladıktan 48 sa sonra çıkartılması önerilmektedir.(19)

6.TUBAOVERYAN ABSE(TOA)

Klinik olarak tubaoveryan abseler karşımıza pelvik ağrının çeşitli şiddetteki şekilleri olarak çıkabilir. Bu pelvik ağrıya , ateş, alt kadrn ağrısı ve akut karın bulguları, bulantı kusma eşlik edebilir. Hatta hastalar ileus tablosunda bile prezente olabilir. Perfore olmuş abse odakları mevcut ise hasta septik şok tablosu ile acil servise başvurabilir.

Daha önce geçirilmiş salpenjit veya PIH atakları, rahim içi araç kullanımı, multipl seksüel partner risk faktörleri arasında sayılabilir ve daha çok reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Ayırıcı tanıda , diğer jinekolojik acillerden over kist rüptürü, myomlar , rüptüre olmamış ektoğik gebelik akla getirilmelidir.

Yine apendiks perforasyonu veya absesi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Laboratuvar bulgusu olarak artmış sedim ve CRP değeri, lökositoz eşlik edebilir. (18)

Asemptomatik hastalar 3lü antibiyoterapi ile pevik enfeksiyon tedavisi ardından takip edilmelidir fakat 48-72 saatte düzelme göstermeyen hastalar, (kitilde büyüme veya küçülmeme, rüptür olması gibi) gerekirse abse drenajı , laparoskopi veya laparotomi açısından değerlendirilmelidir. Fertilitasını tamamlamış hastalarda abdominal histerektomi ve bilateral salphingooferektomi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

CDC de uygulanması önerilen parenteral tedavi rejimlerinde ; 2 gr sefoksitin 4 x1 veya 2 gr sefotetan 2 x1, 100 mg doksisisiklin 2 x1; veya 900 mg klindamisin 3 x1 ve gentamisin 2mg/kg yükleme , ardından 1.5 mg/kg 3x1 idame şeklinde uygulanmaktadır.

CDC Önerilen Parenteral Rejimler (20)

7.ADNEKS TORSİYONU

Adneks torsiyonları adneksi besleyen bağlar olan infundubulopelvik ve overyan lıgamanın mobilizasyonu sonucu kendi etrafında dönmesi ile prezente olur.ilk olarak venöz, daha sonradan arteryal kan akımı bozulur, over dokusu ödemlenir, nekroz olur ve geri dönüşümsüz hasar bırakabilir.(21) Tekrarlayan torsiyon öyküsü, geçirilmiş UVF tedavisi ve OHSS, geçirilmiş tubal cerrahi, reproduktif çağ risk faktörleri arasında yer labailir. Overde mutlak bir kistik oluşum torsiyon için şart değildir. Genellikle 5 cm altındaki kisterl nadir torsiyone olur(22)

Hasta alt kadranda akut gelişen , daha çok kolik devam eden ve veya fizik muayene bulguları ile larakterize (defans, rebound, hassasiyet gibi) şikayetle acil servise başvurabilir. Bulantı kusma eşlik edebilir. Non spesifik semptomlar mevcuttur. Torsiyonun sağ tarafta daha sık olması nendı ile sağ alt kadranda ağrısı daha sık gorulur.(23-24) Tanıya özgü bir laboratuvar tetkiki yoktur, laboratuvar testleri daha çok ayırıcı tanıd kullanılır (25) Ultrasonografik degerlendirme oldukça önemli olup dopler usg ile over dokusunun kanlanması olup olmadığı ızlenebilir fakat dopler bakıda kanlanma varlığı tanıyı ekarte ettirmez. Torsiyon olan taraftaki over genişlemis, folikuller periferde ıtılmış odemli bir over dokusu gozlenebilir fakat dopler usg subjektif bir görüntuleme oldughu için güvenilirliği düşüktür (25,26) BT ve MR da da , fallop tüpleri kalın, adneks duvarında kalınlaşma , uterusun torsiyon tarafına deviasyonu ızlenebilir (27)

Tedavi planlanmışında g n m    de radikal cerrahiden uzaklaşıp, hastaya adneks detorsiyonu uygulanması yönündedir. Bunun sebebi olarak hastaların daha çok prepubertal veya reproduktif  a da olması ve fertilitenin koruyuculu unun on plana çıkması sayılabilir. Oluşan nekroz alanı takip edilip septik bulgular gelişirse salphingoofektomi  onerilmektedir.(28,29)

8. ANORMAL UTERİN KANAMA

Anormal uterin kanamalar reproduktif  a daki kadınlarda poliklinik başvurularının en sık sebebi olup , normal menstr le siklus zamanı ve veya miktarından farklı olarak prezente olan kanamalardır. En sık sebebi ise hormonal olup, gebelik ile ilgili durumlar (abortus, ektopik gebelik vs) ekarte edilmelidir. Acil servise anormal uterin kanamay yaklaşımda ilk yapılması gereken de gebeliğin ekartasyonu olmalıdır. Daha sonra hastanın kanama miktarı değerlendirilir, spekulum muayenesinde insepsiyonla servikal os tan protr  e myomlar, polipler veya malignite ş  heli kitleler g   lenebilir. Kanama miktarının, hastanın hemodinamik stabilise göre tedavisi planlanır. Tanıda anamneze g  re diğer organik sebepler ekarte edildikten sonra endometrial örnekleme ve gerekirse full küretaj değerlendirilir. Tedavide öncelikle kanama durdurulması ve tekrarı engellenmek amaçlanmalıdır. Tedavi prensibi hormonal veya non hormonal medikal veya cerrahi seçeneği olabilir. Hormonal tedavide siklus düzenleyici kombine oral kontraseptifler , non hormonal tedavide ise non steroid anti nflamatuvar ilaçlar tercih edilebilir. Acil durumlar içinde , hastanın hemoglobin d ş      mevcut ise es replasmanı planlanmalıdır. (30)

9.TOKSİK ş K SENDROMU(TSS)

Toksik ş k sendromu , bakteriyel bir enfeksiy  z durumdur ve staf aureus tarafında oluşturulur. Hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonla sebep olabilen bu durumda , hastaların yaklaşık yarısı menstr  l dönemde vajinal tampon kullanımı ile ilişkilidir. Ani başlayan ateş, bulantı kusma , kas ağrısı, d   nt  ve eşlik eden hipotansiyon ile acile başvururu. Güneş yanı ı şeklinde başlayan ve pul pul d   len deri g  r n    karakteristik olup, etiyolojideki sebepler mutlaka araştırılmalıdır. Hastanın kan kültürünün mutlaka alınıp, yatarak tedavisi  on rilir. Tamponun hemen  ıakrılması , varsa abse drenajı ,beta laktamaz dirençli penisilin grubu antibiyotiklerin kullanımı , intraven  z hidrasyon tedavisi ve gerekirse kortikosteroid kullanımı uygundur(31)

10.GENİTAL TRAVMA, KOİTAL KANAMALAR VE YARALANMALAR

Kadınların yakaşık yarısı hayatları boyunca cinsel tacize maruz kalmış olup bunların çoğu çocuktur. Hasta muayene edilirken ; hastanın iznini almak , muayeneyi onun istediği zaman sonlandırabileceğini bilgisini vermek hem muayeneyi kolaylaştıracak hem de bulunduğu psikolojik gerilimi azaltacaktır . Hastanın izni alındıktan sonra kanıtlarkanıt zinciri uygunluğuna göre saklanıp , imza ve tutanak altına alınarak emniyet güçlerine teslim edilmelidir. Bizim ülkemizde polis aracılığı ile nöbetçi savcının mutlaka bilgilendirmesi şarttır. Tecavüz ve taciz vakalarında hastanın varsa obstetrik öyküsü, aşı durumu, cinsel aktiflik durumu mutlaka değerlendirilmeli ve hasta örnek alımı amacıyla yıkanmamalıdır. Vucuttaki travma izleri not edilmeli, kültürler alınmalı ve istenmeyen gebeliklere karşı önlem alınmalıdır. Tecavüze uğrayan hastada vajinal sekresyondan dna analizi için mutlaka örnek alınmalı ; yine pubik kıllardan ve tırnak diplerinden örnekleme yapılmalıdır. Mevcut örnekler usulüne uygun şekilde emniyet güçlerine teslim edilmelidir

Genital aralanmalar genellikle çocuk hatalarda izlenmek beraber eğer bu şekilde bir şikayetle acil servise başvuran çocuk hasta varsa mutlaka adli rapor tutulmalıdır. Aktif kanama varsa kanamanın miktarı , hemogram takibi ve hastanın adli muayenesi yapılmalıdır. Retroperitoneal, pubik, vulvar veya vajinal hematoma varlığı değerlendirilmeli , gerekirse boşaltılmalı veya vajinoskop ile değerlendirilmelidir. Genle anestezi altında muayene yapıp , rekuaren hematomların oluşmaması için gerekli önlemler alınmalı, gerekirse cerrahi müdahale yapılmalıdır

Vulvar ve vajinal yaralanmalarda özellikle çocuklarda varsa yabancı cisim çıkarılmalı , hematoma açısından hasta değerlendirilmeli , pelvis frakturu, büyük damar yaralanmaları vb gibi durumlar için de tetkik edilmelidir. Varsa hematoma genel anestezi altında boşaltılmalı ve pernoz dren ile rekurrensi engellenmelidir. Vajinal yaralanmalar genelde lateral duvarda oluşur , uretra ve mesane risk altında olduğu için mutlaka kontrol edilmelidir , gerekirse MR ile görüntülemelerden destek alınabilir (32)

12.ACİL KONTRASEPSİYON

Gebeliğin istenmediği durumlarda , gebeliğin implantasyon öncesi engellenmesi acil kontrasepsiyon olarak tanımlanır. Mevcut yöntemlerin ilişkisi sonrası en erken dönemde mümkünse ilk 5 gün içinde uygulanması önerilir. Etkinliğin en yüksek olan yöntem rahim içi araç olup , medikal hormon tedavisi

olarak da ullipristol asetat kullanılır. Tek kontreendıkasyonu gebelığın var olmasıdır. Emzirme döneminde kullanımı kontreendıke degıldır fakat anne sütünde izlendiğine dair çalışmalar mevcuttur. Sonrakı menstrel dönemlerde duzensız sıkluslara sebep olabilir. Yine Kombine oral kontraseptif olarak 30 mg östrojen içerikli 4 tablet birden , 12 saat arayla alınması alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.(33)

KAYNAKLAR

1. ACR Appropriateness Criteria Acute Pelvic Pain in the Reproductive Age Group: 2023 Update Expert Panel on GYN and OB Imaging: Olga R. Brook, MDa , Joseph R. Dadour, MDb , Jessica B. Robbins, MDc , Ashish P. Wasnik, MDd , Esma A. Akin, MDe , Matthew P. Borloz, MDf , Adrian A. Dawkins, MDg , Myra K. Feldman, MDh , Lisa P. Jones, MDi , Lee A. Learman, MD, PhD j , Kira Melamud, MDk , Krupa K. Patel-Lippmann, MDl , Carl J. Saphier, MDm, Kimberly Shampain, MDn , Jennifer W. Uyeda, MDo , Wendaline VanBuren, MDp , Stella K. Kang, MD, MSq
2. PelvicPain. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Cor-ton MM, (eds). Williams Gynecology, 3e New York,McGraw-Hill
3. Sauerland S, Agresta F, Bergamaschi R, Borzel-lino G, Budzynski A, Champault G, Fingerhut A, Isla A, Johansson M, Lundorff P, Navez B, Saad S, Neugebauer EA.Laparoscopyforabdominal-emergencies: evidence-basedguidelines of theEuropeanAssociationforEndoscopicSurgery.SurgEndosc. 2006 Jan;20(1):14-29
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Chronic Pelvic Pain. Practice Bulletin No. 51, March 2004, reaffirmed May 2010a
5. Allison SO, Lev-Toaff AS. Acute pelvic pain: what we have learned from the ER. Ultrasound Q 2010;26: 211-8
6. Sheth S. Acute Pelvic Pain in Women: Ultrasonography Still Reigns. Ultrasound Clin 2011; 6: 163
7. Hochsztein JG, Koenigsberg M, Green DA. US case of the day: actinomycotic pelvic abscess secondary to an IUD with involvement of the bladder, sigmoid colon, left ureter, liver and upper abdominal wall Radiographics 1996; 16: 713-6
8. Jain KA. Gynecologic Causes of Acute Pelvic Pain: Ultrasound Imaging. Ultrasound Clin 2008; 3: 1-12.
9. Akata D. Ovarian torsion and its mimics. Ultrasound Clin 2008; 3: 451-60.
10. Lim WH, Woods N, Lamaro VP. Trends and outcomes of ruptured ovarian cysts. Postgrad Med J. 2022 Jul;98(1161):e9
11. Gupta N, Dadhwal V, Deka D, Jain SK, Mittal S. Corpus luteum hemorrhage: Rare complication of congenital and acquired coagulation abnormalities. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2007 Jun;33(3):376–80.
12. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009 Oct;23(5):711–24

13. Razieli A, Ron-El R, Pansky M, Arieli S, Bukovsky I, Caspi E. Current management of ruptured corpus luteum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1993 Jun;50(1):77
14. Altınok, A. Tarık. Pelvik Enflamatuvar Hastalık, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi, Ed. Olcay Neyzi, Nuray Yolsal. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı ISBN 975-95863-3-9. s 61.
15. Altınok T. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi. No:61 2008; 201-8.
16. Hemsell DL, Ledger WJ, Martens M, Monif GR, Osborne NG, Thomason JL. Concerns regarding the Centers for Disease Control's published guidelines for pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 103-7.
17. Jamieson DJ, Duerr A, Macasaet MA, Peterson HB, Hillis SD. Risk factors for a complicated clinical course among women hospitalized with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8: 88-93
18. Gezginci K, Bülent Ş. Jinekolojik Aciller Klinikte Obstetrik Ve Jinekoloji; Çiçek N, Mungan T; Güneş Kitabevi. 2007; ss: 617-27.
19. Preston C. Sacks. Ektopik Gebelik. Alexander F. Burnett. *Clinical Obstetric And Gynecology*; Blackwell Science. 2003; ss: 322-7.
20. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021 Jul 23;70(4):1–187.
21. McWilliams GDE, Hill MJ, Dietrich CS. Gynecologic Emergencies. *Surgical Clinics of North America*. 2008 Apr;88(2):265–83
22. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(3):235–8.
23. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: A fifteen-year review. *Ann Emerg Med*. 2001 Aug;38(2):156–9.
24. Emonts M, Doornwaard H, Admiraal J (Co'tje)F. Adnexal torsion in very young girls: diagnostic pitfalls. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004 Oct;116(2):207–10.
25. Peña JE, Ufberg D, Cooney N, Denis AL. Usefulness of Doppler sonography in the diagnosis of ovarian torsion. *Fertil Steril*. 2000 May;73(5):1047–50.
26. Kokoska ER, Keller MS, Weber TR. Acute ovarian torsion in children. *The American Journal of Surgery*. 2000 Dec;180(6):462–5.

27. Vandermeer fq, wong-you-cheong jj. Imaging of Acute Pelvic Pain. Clin Obstet Gynecol. 2009 Mar;52(1):2–20.
28. Huang C, Hong MK, Ding DC. A review of ovary torsion. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 29(3):143–7.
- 29 White M, Stella J. Ovarian torsion: 10-year perspective. Emerg Med Australas. 2005 Jun;17(3):231–7.
30. Sweet MG1, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premeno-pausal women. Am Fam Physician. 2012 Jan 1;85(1):35-43.
31. Chatzopoulou M, Koufakis T, Ntava E, Gabra-nis I, Tsiakalou M. Erratum: Intense, flu-like symptoms in women using menstrual de-vices: always think of staphylococcalToxic Shock Syndrome. Oxf Med Case Reports. 2017 Jul 13;2017(7):omx044. doi: 10.1093/omcr/omx044. eCollection 2017 Jul
32. .Berek-Novak jinekoloji-201
33. AmericanCollege of ObstetriciansandGyne-cologists (ACOG). Emergencycontraception. ACOG PracticeBulletin 2010 no. 112:10.