



TÜRKİYE VE DÜNYADA SAĞLIK BİLİMLERİ

Editör: Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Sağlık Bilimleri

Editör

Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Sağlık Bilimleri

Editör: Doç.Dr. Cem HOROZOĞLU

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-76-5

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Hematolog Gözüyle D-Dimer

Atakan TEKİNALP

**Göz Çevresinde Kullanılan Kozmetik Ürünlerin Göz
Sağlığına ve Kontakt Lens Kullananlarda**

Oluşturabileceği Etkiler.....

Nihat DEMİREZEN, Betül DEMİREZEN

Metal-Bazlı Nanopartiküllerin Kardiyovasküler

Toksisitesi.....

Merve BECİT KIZILKAYA, Necip BECİT

Diyabet ve Göz.....

Elvin HALİLİ ÇELENK

Yenidoğan Sarılıklarına Yaklaşım

Sümeyye EVSİLE, Meryem ÇETİN

**Irisin in Ischemia–Reperfusion Injury: Redox Regulation,
Mitochondrial Protection and Organ-Specific Experimental
Models**

İrem ARSLANTÜRK, Muhammet Volkan BÜLBÜL

**The Material Basis of Hereditary Information and the
Emergence of DNA as Genetic Material**

Savaş Volkan GENÇ

Giyilebilir Teknolojiler

Ayşenur AKAN

Kanser Hastalarında Kardiyak Rehabilitasyon

Selim YALÇIN, Merve ASLAN, Turgut KÜLTÜR

Kanser, D Vitamini ve Vitamin D Reseptörü

Selim YALÇIN, Merve ASLAN, Turgut KÜLTÜR

Transdermal ve Transdermal Nanoformülasyonlar ve Uygulama Alanları

Yener TEKELİ

Yoğun Bakımda Sedasyon

Mehmet Kenan EROL

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisinde Yapay Zeka ve Derin Öğrenme: Teoriden Klinik Pratiğe

Özgür KÜMÜŞ

Yenidoğan Klavikula Kırıkları

Sezai ÖZKAN, Cihan ADANAŞ

Pediyatrik Astım ve Güncel Tedavi Yaklaşımları.....

Meltem PEPE

Alçı Fabrikasında Fine Kinney Metodu ile Risk Analizi Fikri

Onur KIRMIŞ, Sevilay DEMİRCİ

Kor Gücü ve Yaralanma.....

Esra BAYRAMOĞLU DEMİRDÖĞEN

Dudak Damak Yarığı: Etiyoloji, Komplikasyonlar ve Diş Hekimliği Açısından Önemi

Tuğba CEBECİ

Acil Serviste Afet Sonrası Psikolojik Değerlendirme ve İlk Yaklaşım.....

Burcu ÖZEN KARABULUT, Ali Ekber KARABULUT

Adolesanlarda Yeme Bozuklukları.....

Hicran ALTIN

Postpartum Kanama Yönetimi: Tanıdan Tedaviye

Arif Caner ERDOĞAN

**Yenidoğan Kedi ve Köpeklerde Neonatal Fizyoloji ve Süreci
Etkileyen Maternal Faktörler**

Selin Mürüvet İşMAN, Ece KOLDAş RER

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

HEMATOLOG GÖZÜYLE D-DİMER

Atakan TEKİNALP¹

1. GİRİŞ

D-dimer, hemotolojik ve tromboembolik hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir. Fibrin yıkım ürünlerinin spesifik bir parçası olan bu molekül, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinin aktif olduğu durumlarda plazmada saptanabilir hale gelir. Tromboembolik hastalıkların tanı ve dışlama algoritmalarında yaygın bir biçimde yer almakla birlikte, D-dimer'in klinik yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken çok sayıda faktör bulunmaktadır. Özellikle yaş, gebelik, malignite ve inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda testin duyarlılığı ve özgüllüğü değişkenlik gösterir. Bu nedenle D-dimer, sadece laboratuvar düzeyinde değerlendirilecek bir parametre değil, klinik bağlam içinde anlam kazanan ve multidisipliner yorum gerektiren bir biyobelirteçtir.

Bu bölümde, D-dimer'in biyokimyasal özellikleri, ölçüm yöntemleri, klinik kullanım alanları, hematoloji pratiğindeki yeri ve rehber önerileri doğrultusunda kullanım şekilleri ele alınacaktır. Ayrıca D-dimer yüksekliğinin ne zaman anlamlı olduğu ve hangi durumlarda testin istenmesinin uygun olmadığı da tartışılacaktır.

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, atakantekinalp@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7937-4045

2. D-DİMER'İN OLUŞUMU

Koagülasyon kaskadının final aşamasında fibrinojenin trombin aracılığıyla fibrine dönüşmesi ve bu fibrin polimerlerinin FXIIIa enzimiyle çapraz bağlanması sonucu stabil fibrin ağı oluşur. Stabil fibrin, özellikle γ - γ zincirleri arasında meydana gelen kovalent bağlarla iskelet yapısını kazanır. Fibrinolitik sistemin aktive olmasıyla birlikte plazmin enzimi bu yapıyı parçalar; ortaya çıkan en küçük parçacıklar arasında çapraz bağlı D-D fragmanları yer alır. Bu D-D fragmentleri, D-dimer olarak adlandırılan moleküle karşılık gelir ve sadece kovalent çapraz bağ içeren fibrin yıkımı sonrasında oluşur. Bu özelliğiyle D-dimer, sadece fibrinojenin değil, stabil fibrinin yıkımının bir göstergesidir.

D-dimer, trombotik ve ardından gelişen fibrinolitik süreçlerin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Plazmada, pıhtı oluşumundan yaklaşık 2 saat sonra saptanabilir düzeye ulaşır ve ortalama yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Testlerin çoğu sitratlı plazma örneği ile çalışılır; bazı durumlarda serum ya da tam kan örnekleri de kullanılabilir. Numuneler genellikle 1:9 oranında antikoagülan (109 mM sodyum sitrat) içeren tüplerde toplanır ve oda sıcaklığında 24 saate kadar stabil kalabilir (Riley ve ark, 2016).

3. D-DİMER ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ VE SORUNLARI

D-dimer ölçümünde çeşitli immünolojik test yöntemleri kullanılmaktadır. Tarihsel olarak kullanılan yöntemler arasında stafilokokal kümelenme, hemagglütinasyon inhibisyonu, immünoelektroforez ve immünodiffüzyon gibi teknikler yer alsa da, günümüzde bu yöntemlerin yerini daha duyarlı ve spesifik yöntemler almıştır. Modern ölçüm teknikleri; monoklonal antikorlarla geliştirilen lateks agglütinasyon testleri, ELISA

(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), immünoturbidimetrik, kemilüminesans ve immünofloresan bazlı testlerden oluşmaktadır. Özellikle immünoturbidimetrik ve kemilüminesans temelli ölçümler klinik laboratuvarlarda yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hasta başı testler (point-of-care, POC) genellikle kalitatif ya da semikantitatif sonuçlar verir ve tanısal güvenilirlikleri sınırlıdır (Riley ve ark, 2016, Jhonson ve ark,2019).

D-dimer ölçüm testlerinin klinik değerini sınırlayan en önemli sorunlardan biri standardizasyon eksikliğidir. Farklı üreticiler farklı epitoplara bağlanan ve farklı kinetik özelliklere sahip antikorlar kullanmakta, bu da ölçümler arasında tutarsızlığa neden olmaktadır. Ayrıca testlerin kullandığı birimlerde de farklılık gözlenmektedir. En yaygın kullanılan iki birim; fibrinojen eşdeğer birimi (FEU) ve D-dimer birimi (DDU)'dur. FEU, D-dimer'in moleküler kütlesini fibrinojen üzerinden hesaplayan bir yaklaşımdır ve sonuçları DDU'dan yaklaşık 1,75 kat daha yüksektir (Olson, 2015).

Bu farklılıklar nedeniyle farklı yöntemlerle elde edilen D-dimer sonuçları doğrudan karşılaştırılmaz. Üreticiler genellikle kendi test kitleri için referans aralıkları tanımlamakta, ancak laboratuvarlar bu önerilen birimleri uygulamada farklılık gösterebilmektedir. Küresel düzeyde D-dimer testlerinin yıllık maliyetinin 2013'te 1,5 milyar dolar olduğu, bu rakamın 2022 itibarıyla 1,9 milyar dolara ulaştığı bildirilmektedir (Olson, 2015).

4. D-DİMER'İN KLİNİK KULLANIMI

D-dimer, venöz tromboembolizmin (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) tanı algoritmalarında en yaygın kullanılan laboratuvar testidir. Özellikle klinik şüphenin düşük veya orta düzeyde olduğu durumlarda, testin negatif prediktif değeri

yüksektir ve VTE'nin dışlanması için etkili bir araç olarak kullanılabilir. Ancak bu bağlamda kullanılacak testin duyarlılığının %97 ve negatif prediktif değerinin %98'in üzerinde olması beklenmektedir (Franchin M ve ark, 2025). Günlük pratikte sık kullanılan testler arasında Asserachrom D-dimer, VIDAS, STA-Liatest, HemosIL HS 500 ve Innovance yer almaktadır.

D-dimer'in klinik anlamı, sadece düzeyine değil, hastanın mevcut durumuna göre de değişmektedir. Trombozun yaygınlığına, semptomların süresine ve varsa eşlik eden antikoagülan tedaviye bağlı olarak D-dimer düzeyleri etkilenebilir. Örneğin, semptomların başlangıcından bir hafta sonra D-dimer düzeyi %25 oranında azalabilir. Antikoagülan kullanımı ise testin duyarlılığını %90'lara kadar düşürebilir (Pulivarthi ve Gurram, 2014).

İleri yaş, D-dimer düzeylerini fizyolojik olarak artırır ve bu durum yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Özellikle 75 yaş üzeri hastalarda sabit 500 ng/mL cut-off değeri yerine $\text{yaş} \times 10$ ng/mL formülasyonu önerilmektedir. Örneğin, 70 yaşındaki bir hasta için 700 ng/mL sınırı güvenle kullanılabilir (Palareti, 2006).

Gebelikte fizyolojik olarak artan fibrinojen düzeyleri ve hiperkoagülabilité eğilimi nedeniyle D-dimer düzeyi trimesterler boyunca artar. Her üç trimesterde de DVT (+) gebelerde D-dimer düzeyleri anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0.001$). Trimester bazlı eşik değerler 1. trimester için 286 ng/mL, 2. trimester için 457 ng/mL ve 3. trimester için 644 ng/mL olarak belirlenmiştir. Ancak PE şüphesinde, sabit eşik değerin duyarlılığı düşük kalabilir. Bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2019 kılavuzunda gebelerde D-dimer kullanımını sınırlı düzeyde önermektedir (Sınıf IIa, B) (Bourjeily, 2010, Weitz JI ve ark, 2022).

Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tanısında D-dimer önemli bir biyobelirteçtir. ISTH DİK skorlama sisteminde yer alan parametrelerden biri olarak değerlendirilir ve özellikle “overt” DİK vakalarında yüksek duyarlılık gösterir (Asakura ve ark, 2016). 2025 yılında güncellenen ISTH tanımında D-dimer, “early-phase” ve “pre-DIC” süreçlerinde de izlem parametresi olarak önerilmektedir (ISTH kılavuzu, 2025).

COVID-19 pandemisi sırasında D-dimer, inflamatuvar aktivite ve endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak öne çıkmıştır. Hastalığın şiddeti, ventilasyon ihtiyacı, VTE riski ve mortalite ile D-dimer düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Conway ve ark, 2022). D-dimer ≥ 945 ng/mL seviyesinin mortalite riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bildirilmiştir (Magro ve ark, 2020). Ancak ISTH ve ASH, mevcut kanıtların yetersizliği nedeniyle COVID-19 hastalarında D-dimer temelli VTE taramasını veya doz ayarlamalarını rutinde önermemektedir (Arachchillage ve ark, 2021).

Solid tümörlerde D-dimer düzeyi sıklıkla artmıştır. En yüksek düzeyler pankreas kanserinde gözlenirken, en düşük düzeyler prostat kanserine aittir. D-dimer düzeyleri, bazı tümörlerde invazyon derinliği, metastaz varlığı ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu artışların tanı veya tedavi algoritmalarında doğrudan bir yeri bulunmamaktadır. Kanser ilişkili tromboz risk skorlama sistemlerinden yalnızca CATS modelinde D-dimer ≥ 1.44 $\mu\text{g/mL}$ seviyesi ile VTE riski artırıcı bir parametre olarak yer almaktadır (Tayal ve ark, 2024, Ay ve ark 2010).

5. REHBER ÖNERİLERİ

D-dimer kullanımıyla ilgili uluslararası kılavuzlar, testin yorumlanmasında klinik olasılık düzeyinin belirleyici olduğunu vurgular. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan

Hematoloji Derneği (ASH) ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), benzer fakat bazı yönlerden ayrışan önerilerde bulunmaktadır. Klinik olarak düşük veya olası düşük risk grubunda yer alan hastalarda, D-dimer testi birinci basamakta önerilmektedir. Bu grupta D-dimer'in yüksek negatif prediktif değeri, görüntüleme ihtiyacını azaltabilir. Ancak klinik şüphe yüksek olduğunda, negatif bir D-dimer sonucu bile tanıyı dışlamak için yeterli değildir; doğrudan görüntüleme yöntemlerine geçilmelidir (4,5,6).

Örneğin ESC, orta riskli grupta bile D-dimer yerine direkt görüntüleme önermektedir. ASH ve ISTH kılavuzlarında ise daha esnek bir yaklaşım benimsenmiştir. ISTH bazı özel klinik senaryolarda (örneğin ileri yaş, gebelik gibi) D-dimer kullanımını dikkatli şekilde entegre etmeyi önermektedir. Ancak COVID-19 gibi kompleks durumlarda her üç kılavuz da rutin tarama veya doz ayarlamasında D-dimer kullanımına temkinli yaklaşmaktadır (13).

Ayrıca yaşa göre uyarlanmış D-dimer eşiklerinin kullanımı, özellikle ileri yaş grubunda gereksiz görüntülemelerin önüne geçilmesi açısından çeşitli rehberlerde desteklenmektedir. Bu yöntemle sabit eşik değeri yerine $\text{yaş} \times 10 \text{ ng/mL}$ formülasyonu kullanılarak testin dışlama gücü artırılabilir (6).

6. HEMATOLOJİ PRATİĞİ

6.1. Ne Zaman İsteyebilirim?

- VTE şüphesi olan hastalarda, özellikle düşük-orta düzey klinik şüphe varsa (örneğin Wells skoru düşük/orta): Negatif D-dimer, ileri tetkiki önleyebilir (4).

- Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) şüphesinde: ISTH skorlama sisteminde yer alan önemli bir parametredir (10).
- Malignite varlığında: Tromboz risk değerlendirmesi yapılırken prognostik bilgi sunabilir (14).
- COVID-19 ve sistemik inflamasyon durumlarında: Artan düzeyler kötü prognozla ilişkili olabilir; takip amacıyla değerlendirilebilir (12,13).

6.2. Ne Zaman Önerilmez?

- Yüksek klinik şüphe varlığında (örneğin Wells ≥ 6): Sonuç ne olursa olsun görüntüleme yapılmalıdır (4,5).
- Cerrahi sonrası, travma, gebelik, aktif enfeksiyon gibi D-dimer'in fizyolojik olarak arttığı durumlarda: Testin özgüllüğü azalır, dışlama gücü zayıflar (7).
- Semptomsuz hastalarda tarama amaçlı istenmesi: Yanlış pozitif sonuçlarla gereksiz ileri tetkiklere yol açabilir (14).
- Trombofili taraması gibi yanlış endikasyonlarda kullanımı: D-dimer doğrudan kalıtsal trombofili ile ilişkili değildir; akut koagülasyon aktivitesini gösterir (14).

7. SONUÇ

D-dimer, koagülasyon ve fibrinoliz süreçlerinin aktif olduğunu gösteren, hematoloji pratiğinde vazgeçilmez bir biyobelirteçtir. Ancak yüksek duyarlılığına rağmen özgüllüğünün sınırlı olması, klinik karar sürecinde dikkatli yorumlanmasını gerektirir. VTE, DİK, malignite, gebelik ve COVID-19 gibi pek çok klinik senaryoda farklı roller üstlenen D-dimer, tanı ve izlemde yardımcı olabilir ancak tek başına yeterli değildir.

Hematolog bakış açısıyla değerlendirildiğinde, D-dimer yalnızca sayısal bir test değil; klinik bağlamda yorumlanması gereken dinamik bir parametredir. Bu nedenle “ne zaman istenmeli” kadar, “ne zaman istenmemeli” sorusu da önem taşır. Kılavuzlara uygun, standardize edilmiş testlerle ve hasta özelinde özelleştirilmiş yaklaşımlarla kullanıldığında, D-dimer klinik yönetimi kolaylaştıran güçlü bir araç olabilir.

KAYNAKÇA

- Arachchillage, DRJ., Shi, C., Saliu, D., et al. (2021). D-dimer adjusted thromboprophylaxis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost*, 47, 436–441.
- Asakura, H., Takahashi, H., Uchiyama, T., et al. (2016). DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis Journal*, 14, 42.
- Ay, C., Dunkler, D., Marosi, C., et al. (2010). Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Haematologica*, 116, 24, 5377-82.
- Bourjeily, G. (2010). *Lancet*, 375, 500–512.
- Conway, EM., Mackman, M., Warren, RQ., et al. (2022). Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*, 20, 389.
- Franchin, M., Focosi, D., Pezza, MP. (2013). How we manage a high D-dimer. *Haematologica*, 109 (4), 1035–1045.
- Iba, T., Levy, JH., Maier, JL., et al. (2025). Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J Thromb Haemost*, 23, 7, 2356–2362.
- Jhonson, ED., Schell, JC., Rodgers, GM. (2019). The D-dimer assay. *Am J Hematol*, 94, 833–839.
- Magro, C., Mulvey, JJ., Berlin, D., et al. (2020). Complement-associated microvascular injury in COVID-19. *Transl Res*, 220, 1-13.

- Olson, JD. (2015). An overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Adv Clin Chem*, 69, 1-46.
- Palareti, G., Cosmi, B. (2006). D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 355, 1780–1789.
- Pulivarthi, S., Gurram, MK. (2014). D-dimer in venous thromboembolism. *Cureus*, 6 (7), e183.
- Riley, RS., Gilbert, AR., Dalton, JB., et al. (2016). Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Medicine*, 47 (2), 90–102.
- Tayal, A., Jain, P., Goswami, B. (2024). D-dimer in health and diseases. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 45, 2, 75–84.
- Weitz, JI, et al. (2022). Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *Blood Adv*, 6, 23, 6005–6015.

GÖZ ÇEVRESİNDE KULLANILAN KOZMETİK ÜRÜNLERİN GÖZ SAĞLIĞINA VE KONTAKT LENS KULLANANLARDA OLUŞTURABİLECEĞİ ETKİLER

Nihat DEMİREZEN¹

Betül DEMİREZEN²

1. GİRİŞ

Göz, birçok farklı hücre tipinden oluşan karmaşık bir organdır. Gözün dış bariyerini oluşturan kornea ve konjunktiva, iritan maddelere maruz kalma sonrasında en fazla etkilenen yapılardır (Dua ve ark., 2020). Dış çevreyle doğrudan temas hâlinde bulunan oküler yüzey, oldukça hassas bir fizyolojik yapıya sahiptir ve çeşitli toksik kimyasal maddelere maruz kalabilir (Rauchman ve ark., 2023). Fiziksel, biyolojik ve kimyasal pek çok etken korneada hasara yol açabilir; bu etkenlerin neden olduğu irritasyon ve inflamasyon, ciddi göz hasarlarına ve hatta körlüğe neden olabilmektedir (Wolkoff ve ark., 2003).

Günümüzde göz çevresi kozmetik ürünlerinin kullanımı, estetik kaygılar ve günlük bakım rutinleri nedeniyle önemli ölçüde artmıştır. Ancak bu artış, özellikle kimyasal içeriklere, partikül yapısına ve hijyen koşullarına bağlı olarak göz sağlığı üzerinde çeşitli risklerin oluşmasına yol açabilmektedir.

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0009-0000-5704-8812.

² Öğr. Gör.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0003-3458-5847.

Kimyasal maddelere örnek olarak ev tipi temizlik ürünleri, kişisel bakım ürünleri, endüstriyel kimyasallar ve tarımsal pestisitler verilebilir (Srinivasulu ve ark., 2022). Bu tür maddelere bilerek ya da farkında olmadan maruz kalınabilir; ancak en sık görülen göz hasarları genellikle ev veya iş ortamında çamaşır suyu ve deterjan gibi konsantre çözeltilerin göze teması sonucu meydana gelmektedir (Clark, 2002).

Tehlikeli maddelere maruziyet riskini azaltmak amacıyla tüm tüketici ürünlerinin içerikleri test edilmeli, göz irritasyon potansiyelleri değerlendirilerek güvenlikleri kanıtlanmalı ve olası tehlikeler konusunda gerekli uyarılar yapılmalıdır (Choksi ve ark., 2019). Göz toksisite testleri; ürünlerle ilişkili risklerin belirlenmesi, güvenlik standartlarının sağlanması ve uygun etiketlemelerin yapılması açısından büyük önem taşımaktadır (Bartlett ve ark., 2012).

Periorbital bölge, mimik hareketlerinin yoğunluğu, düşük yağ bezesi yoğunluğu ve kolajen yapısının zayıflığı gibi fizyolojik özellikleri nedeniyle yaşlanma belirtilerinin özellikle kırışıklıklar, ödem/torbalanma, hiperpigmentasyon kaynaklı morluklar ve elastikiyet kaybı ilk ortaya çıktığı alanlardan biridir. Bu nedenle göz çevresi kozmetikleri, çoğunlukla nemlendirme, oksidatif stres ve çevresel etmenlere karşı koruma, cilt bariyerinin güçlendirilmesi ve yaşlanma karşıtı (anti-aging) etkilerin desteklenmesi gibi amaçlarla formüle edilmekte ve kullanılmaktadır (Budzianowska ve ark., 2025).

Kozmetik ürünler, birçok bireyin günlük bakım rutinde önemli bir yer tutmakla birlikte, bu ürünlerin göz sağlığı üzerinde oluşturabileceği potansiyel risklerin göz ardı edilmemesi gerekmektedir (Alnuqaydan ve ark., 2024).

Kozmetik formülasyonlarda yer alan bazı kimyasal bileşenler, duyarlı bireylerde kontakt dermatit, alerjik konjonktivit veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden

olabilmektedir (Choksi ve ark., 2019). Bu risklerin en aza indirilebilmesi için kozmetik ürünlerin düzenli aralıklarla yenilenmesi, kişisel hijyen kurallarına uyulması, ürünlerin son kullanma tarihlerinin kontrol edilmesi ve şüpheli bir semptom geliştiğinde vakit kaybetmeden bir göz sağlığı uzmanına başvurulması önemlidir (Bartlett ve ark., 2012). Dolayısıyla göz sağlığının korunması, estetik amaçlarla kullanılan kozmetik ürünlerin doğru, bilinçli ve güvenli bir şekilde kullanılmasını zorunlu kılmaktadır (Ng ve ark., 2016).

Bu bölümün amacı, göz çevresine uygulanan kozmetik ürünlerin oküler yüzey sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek, yanlış kullanım ve hijyen eksikliğine bağlı oluşabilecek sorunları ortaya koymak ve kontakt lens kullanıcılarında bu etkilerin nasıl değiştiğini literatür ışığında değerlendirmektir. Ayrıca, kozmetik ürün içerikleri, uygulama teknikleri ve kullanım alışkanlıkları bağlamında risk profilleri açıklanmakta ve güncel araştırma sonuçları doğrultusunda koruyucu klinik öneriler sunulmaktadır.

2. GÖZ ÇEVRESİNİN ANATOMİK VE FİZYOLOJİK YAPISI

Göz çevresi (periorbital bölge), derinin vücuttaki en ince olduğu anatomik bölgelerden biridir ve düşük kolajen yoğunluğu ile sınırlı yağ dokusu nedeniyle dış etkenlere karşı oldukça duyarlıdır. Bu bölge, çevresel irritanlara, kimyasal maddelere ve mekanik travmalara karşı hızlı reaksiyon verebilen bir yapıya sahiptir.

Oküler yüzeyi oluşturan kornea, konjunktiva ve gözyaşı film tabakası, partikül yapısındaki kozmetik ürünlere, kirpik hattında kullanılan kimyasallara ve mikrobiyal kontaminasyona karşı yüksek hassasiyet gösterir. Bu nedenle, göz çevresi

kozmetik ürünlerinin formülasyonu ve kullanımı, oküler fizyolojiyi etkileme potansiyeline sahiptir.

3. GÖZ ÇEVRESİNE UYGULANAN KOZMETİK ÜRÜNLER VE GÖZ SAĞLIĞI

Göz çevresine uygulanan kozmetik ürünler, diğer yüz ürünlerinden farklı olarak düşük iritasyon potansiyeli, yüksek dermatolojik ve oftalmolojik güvenlik ve özel formülasyon teknikleri gerektirir. Göz çevresine uygulanan kozmetik ürünler, nemlendirme, yaşlanma belirtilerini azaltma, pigmentasyon bozukluklarını giderme ve estetik görünümü iyileştirme gibi amaçlarla geliştirilmiş topikal kozmetik ve derm kozmetik preparatlar olarak tanımlanabilir.

Göz çevresine uygulanan ürünler genel olarak iki gruba ayrılır: göz bakım ürünleri ve göz makyaj ürünleri. Göz kremleri ve serumları, ince kırışıklık, elastikiyet kaybı ve ödem gibi yaşlanma belirtilerini hedeflerken; maskara, eyeliner, göz kalemi, far ve kapatıcılar estetik görünümü artırmak amacıyla kullanılır. Göz makyaj temizleyicileri ise, ürünlerin güvenli bir şekilde çıkarılmasını sağlayarak tahriş ve enfeksiyon riskini azaltır.

Kozmetik ürünlerin formülasyonu göz sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Göz çevresi ürünlerinde yaygın olarak kullanılan bileşenler arasında hyalüronik asit, peptidler, retinoidler, kafein ve seramidler bulunur. Bu bileşenler nemlendirme, kollajen sentezi, ödem azaltma ve cilt bariyerini güçlendirme gibi etkiler gösterir.

Bilinçsiz kullanım ve ürünlerin içeriğindeki kimyasallar, göz sağlığı üzerinde çeşitli riskler oluşturabilir. Parabenler, formaldehit ve ağır metaller gibi zararlı kimyasallar, uzun vadeli maruziyet sonucunda katarakt ve kronik iritasyon gibi ciddi

problemlere yol açabilir. Göz çevresi kozmetik ürünlerinin oküler yüzey üzerindeki etkilerine dair önceki çalışmaların özeti Tablo 1’ de verilmiştir.

4. GÖZ SAĞLIĞI ÜZERİNE KOZMETİK KAYNAKLI POTANSİYEL RİSKLER

4.1. Bakteriye Kontaminasyon ve Enfeksiyon

Makyajın uygulanması ve temizlenmesi sırasında kullanılan maskara, eyeliner, fırça, aplikatör veya sünger gibi araçların yeterli hijyen sağlanmadığı takdirde yada ürünlerin başkalarıyla paylaşılması gibi hijyen koşullarına dikkat edilmediğinde bakteri birikimine ve enfeksiyonların gelişme riskine yol açabilir. Özellikle üç aydan uzun kullanımda maskara kontaminasyon oranının %35’e kadar çıktığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Silva ve ark., 2025). Enfeksiyon belirtileri arasında ise kızarıklık, akıntı, sulanma, fotofobi (ışığa hassasiyet) ve şişlik yer alır.

4.2. Göz Kapaklarındaki Yağ Bezlerinin Tıkanması

Suya dayanıklı kozmetik ürünlerde bulunan yağ bazlı bileşenler, meibomian bez çıkışlarını tıkayabilir. Bu durum gözyaşı film tabakasının stabilitesini bozarak göz kuruluğu, yanma ve batma gibi semptomların ortaya çıkmasına zemin hazırlar.

4.3. Göz Kuruluğu ve Tahriş

Bazı kozmetik ürünler, göz çevresindeki doğal yağ üretimini olumsuz etkileyerek kuruluk ve irritasyon oluşturabilir. Kimyasal içerikli bileşenler, özellikle konjonktiva, kirpik dipleri ve göz kapaklarının iç yüzeyi gibi hassas bölgelerde kızarıklık, kaşıntı ve rahatsızlık hissine yol açabilir.

4.4. Alerjik Reaksiyonlar

Alerjen içeriklere sahip kozmetik ürünler, göz çevresinde alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar; kızarıklık, şişlik ve kaşıntı şeklinde kendini gösterir. Alerjik yanıtlar göz kapaklarının hem üstünde hem de altında ortaya çıkabilir ve hem estetik hem de sağlık açısından risk oluşturabilir.

Tablo 1. Göz Çevresi Kozmetik Ürünlerinin Oküler Yüzey Üzerindeki Etkilerine Dair Önceki Çalışmaların Özeti

Yazar, Yıl	Çalışma Türü	Bulgular / Sonuçlar (Akademik ve Açık)
1 Ercan, 2022	Kesitsel	Eyelinler ve maskara birlikte kullanımı, göz yüzeyinde ek bir olumsuz etki yaratmaz.
2 Wang, 2020	İn vitro	Kozmetik koruyucular, izin verilen dozların altında bile HMGEK hücrelerinde hasar ve hücre ölümü oluşturabilir.
3 Han, 2024	Prospektif	Yapay kirpik uygulamasından 1 saat sonra yabancı cisim hissi maksimum; 1 hafta sonra TBUT ve gözyaşı menisküsü minimuma iner.
4 Grupcheva, 2024	Prospektif	Yapay kirpik çıkarıldıktan 4 hafta sonra OSDI, TBUT, kornea boyama ve göz kırpmaya sıklığında belirgin iyileşme gözlenir.
5 Pack, 2008	RCT	Üç aylık kullanım sonrası maskaraların %35'i mikrobiyal olarak kontamine olabilir.
6 Alshehrei, 2023	İn vitro	Düşük kaliteli kozmetiklerde mikrobiyal çeşitlilik ve yoğunluk daha yüksektir.
7 Ramasamy, 2010	Olgu raporu	Makyaj aletleri ile açık küre göz yaralanmaları rapor edilmiştir.
8 Goto, 2010	Yarı-nicel	Kirpik ve göz kapağı kozmetiği, beş dakika içinde göz yüzeyine ulaşabilir.
9 Han, 2023	RCT	Kirpik uzatma/takma sonrası gözyaşı filmi parametrelerinde geçici bozulma gözlenir.
10 Grupcheva, 2021	Prospektif	Yapay kirpik çıkarımı sonrası 2-4 hafta içinde oküler yüzey parametreleri belirgin şekilde iyileşir.
11 Maeda, 2010	Olgu raporu	Far ve toz kozmetik, LASIK sonrası komplikasyonlara yol açabilir.
12 Mselle, 2005	Olgu-kontrol	Kirpik boyama alerjik reaksiyon riskini artırır; alerji en yaygın yan etkidir.

5. GÖZ SAĞLIĞI İÇİN MAKYAJ YAPARKEN NELERE DİKKAT EDİLMELİDİR?

Göz makyajı, birçok bireyin günlük estetik rutininde önemli bir yer tutmaktadır. Ancak göz çevresi anatomik olarak son derece hassas olduğundan, makyaj uygulamaları sırasında dikkat edilmesi gereken bazı temel noktalar bulunmaktadır. Bu önlemler, olası irritasyon, enfeksiyon ve uzun vadeli sağlık risklerinin azaltılmasına katkı sağlar.

5.1. Kaliteli Ürün Seçimi

Kullanılan makyaj ürünlerinin dermatolojik ve oftalmolojik olarak test edilmiş, güvenilir ve kaliteli olması büyük önem taşır. Düşük kaliteli ya da son kullanma tarihi geçmiş ürünler; irritasyon, alerjik reaksiyonlar ve mikrobiyal kontaminasyon riskini artırabilir.

5.2. Temiz Ekipman Kullanımı

Makyaj fırçaları, aplikatörler ve diğer yardımcı ekipmanlar düzenli olarak temizlenmelidir. Temizlenmeyen ekipmanlarda mikroorganizma birikimi kolaylıkla gerçekleşebilir ve bu durum blefarit, konjonktivit gibi enfeksiyonlara zemin hazırlar.

5.3. Hassas Cilt İçin Uygun Ürün Tercihi

Göz çevresi derisi, vücudun diğer bölgelerine kıyasla daha ince ve hassastır. Bu nedenle özellikle hassas cilt yapısına sahip bireylerin; parfüm, alkol veya yoğun kimyasal maddeler içeren ürünlerden kaçınması önerilir. Göz çevresi için özel olarak formüle edilmiş hipoalerjenik ürünler, tahriş riskini azaltabilir.

5.4. Makyajın Düzenli Şekilde Temizlenmesi

Geceleri makyajın çıkarılmadan bırakılması, göz kapaklarında yağ bezlerinin tıkanmasına, kuruluğa ve irritasyona

yol açabilir. Bu nedenle yatmadan önce nazik ama etkili bir temizlik rutini uygulanmalı ve suya dayanıklı ürünler dâhil tüm makyaj kalıntıları temizlenmelidir.

5.5. Kuruluğa Karşı Önlem Almak

Göz çevresindeki meibomian bezlerinin tıkanmasını engellemek amacıyla su bazlı ve non-komedojenik ürünlerin tercih edilmesi önerilir. Gözyaşı film tabakasının bütünlüğü, göz sağlığı için kritik olduğundan bu bölgenin doğal nem dengesini bozmayan ürünler kullanılmalıdır.

5.6. Kimyasal İçeriklerin Değerlendirilmesi

Kozmetik ürünlerde yer alan bazı kimyasal bileşenler, özellikle hassas veya alerjik bünyelerde kontakt dermatit ve alerjik konjonktivit gibi reaksiyonlara neden olabilir. İçerik listeleri dikkatle incelenmeli, iritan veya alerjen maddelerden kaçınılmalıdır.

5.7. Düzenli Göz Sağlığı Kontrolleri

Oftalmolojik muayeneler hem genel görme sağlığını izlemek hem de uzun süreli makyaj kullanımının göz dokuları üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek açısından önemlidir. Düzenli kontroller, erken tanı ve koruyucu yaklaşım açısından kritik bir rol oynar.

6. KONTAKT LENS KULLANANLARDA KOZMETİK ÜRÜNLERİN GÖZ SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Kontakt lensler, korneal yüzeye doğrudan yerleştirilen ince, şeffaf optik cihazlar olup, refraktif kusurların düzeltilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Efron, 2015). Miyopi, hipermetropi, astigmatizma ve presbiyopi gibi görme bozukluklarının yönetiminde etkili olan bu lensler, malzeme ve

tasarım açısından çeşitlilik göstermektedir; başlıca türler arasında sert gaz geçirgen (RGP) lensler, yumuşak hidrojel ve silikon hidrojel lensler ile skleral lensler bulunmaktadır (Kaye, 2020). Lens türleri, oksijen geçirgenliği, konfor ve kullanım süreleri açısından farklılık arz etmektedir. Göz çevresi kozmetik ürünlerinin oküler yüzey ve kontakt lenslerle etkileşimine dair risk özeti Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Göz Çevresi Kozmetik Ürünlerinin Oküler Yüzey ve Kontakt Lenslerle Etkileşime Dair Risk Özeti

Ürün Adı	Uygulama Alanı	Kısa Açıklama	Yanlış kullanım / Hijyen eksikliği / Alerjik duyarlılık durumunda	Lens Teması ile Potansiyel Risk
<i>Kirpik kıvrıcılar</i>	Kirpiklerde	Kirpiklerin kıvrılmasını sağlar, daha belirgin görünüm verir.	Kirpik kırılması, göz kapağı tahrişi, enfeksiyon riski	Lens ile temas halinde irritasyon, lens yüzeyinde mekanik hasar
<i>Takma kirpikler</i>	Kirpik hattında	Kirpiklere hacim ve uzunluk kazandırmak için yapıştırılır.	Yapıştırıcı kaynaklı inflamasyon, göz tahrişi, alerjik reaksiyon, enfeksiyon	Lens yüzeyinde birikim, irritasyon ve enfeksiyon riski
<i>Göz farları</i>	Göz kapağında	Göz kapağını renklendirmek ve vurgulamak için kullanılır.	Alerji, göz kapağı irritasyonu, kontamine ürünle enfeksiyon	Lens yüzeyinde partikül birikimi, irritasyon, görme bulanıklığı
<i>Eyelineer</i>	Kirpik hattı, göz çevresi	Gözlerin şekillendirilmesi ve belirginleştirilmesinde kullanılır.	Konjonktivit, alerji, kirpik dökülmesi, göz yüzeyinde tahriş	Lens ile temas halinde tahriş, alerjik reaksiyon
<i>Baz ürünler</i>	Göz kapağı ve çevresi	Makyajın kalıcılığını artırır, pürüzsüz zemin oluşturur.	Alerjik reaksiyon, göz kapağı irritasyonu, kontaminasyon riski	Lens yüzeyinde birikim, irritasyon, konfor kaybı
<i>Kirpik uzatma serumu</i>	Kirpiklerde	Kirpiklerin uzamasını teşvik eden bakım ürünü.	Kaşıntı, göz kapağı irritasyonu, inflamasyon	Lens ile temas halinde irritasyon, inflamasyon
<i>Yüz açıcı kremler</i>	Göz çevresi	Cilt tonunu açmak ve lekeleri azaltmak için kullanılır.	Göz çevresi yanığı, tahriş, konjonktivit, fotosensitivite	Lens ile temas halinde irritasyon, kimyasal yanık riski
<i>Kırışıklık karşıtı kremler</i>	Göz çevresi cildi	Yaşlanma belirtilerini azaltmaya yardımcı olur.	Alerji, irritasyon, ödem veya kızarıklık	Lens ile temas halinde irritasyon, ödem ve konfor kaybı
<i>Maskara</i>	Kirpiklerde	Kirpikleri koyulaştırır, kahlınlaştırır ve uzatır.	Mikrobiyal kontaminasyon, göz enfeksiyonu, kirpik kırılması, irritasyon	Lens yüzeyinde birikim, irritasyon, enfeksiyon riski
<i>Tonik</i>	Yüz ve göz çevresi	Cildi temizler, tazeler ve makyaj öncesi hazırlar.	Aşırı kullanımda tahriş, kuruluk, irritasyon	Lens ile temas halinde irritasyon, kuruluk
<i>Makyaj temizleyici</i>	Göz çevresi	Makyaj kalıntılarını nazikçe temizler.	Göz irritasyonu, kontakt lensle kullanımda lens kontaminasyonu, alerji	Lens kontaminasyonu, irritasyon, alerjik reaksiyon

Kontakt lens kullanıcıları açısından göz makyajı ürünlerinin kullanımı özel bir dikkat gerektirir. Kirpik kıvrıcılar, maskara, eyeliner, göz farları ve yapıştırıcı içeren takma kirpikler gibi kozmetik ürünler, lenslerle temas ettiklerinde mekanik hasar, irritasyon, enfeksiyon ve lens yüzeyinde birikim riskini artırabilir (Zeri ve ark., 2021). Ayrıca, yanlış kullanım, hijyen eksikliği veya alerjik duyarlılık durumları, kontakt lens kullanıcılarında konjonktivit, göz yüzeyi inflamasyonu ve enfeksiyon riskini yükseltmektedir (Alves ve ark., 2023). Bu bağlamda, göz sağlığının korunması ve kontakt lenslerin güvenli kullanımının sağlanması için, lens materyali ve kullanım süresi kadar kozmetik ürünlerin seçimi, hijyenik uygulama ve uygun temizleme yöntemleri de kritik öneme sahiptir. Kontakt lens kozmetik ürün etkileşimine ilişkin önceki çalışmaların özeti Tablo 3' Kaliteli, test edilmiş kozmetik ürünlerin tercih edilmesi ve düzenli göz muayenelerinin yapılması, hem lens konforunu artırmakta hem de göz sağlığının uzun vadeli korunmasına katkı sağlamaktadır (Efron, 2023).

Tablo 3. Kontakt Lens–Kozmetik Ürün Etkileşimine İlişkin Önceki Çalışmaların Özeti

Yazar, Yıl	Çalışma Türü	Bulgular / Sonuçlar (Akademik ve Açık)
1 Zeri, 2021	İn vitro	Lens materyali, maskara tutulumunu etkiler; bazı lenslerde kalıntı oranı iki kat daha fazladır.
2 Demian, 2024	İn vitro	Hidrofilik kaplama uygulanan lensler, kozmetik yapışmasını azaltır ve konforu artırır.
3 Mimura, 2025	İn vitro	Lehfilcon A lensinde maskara tutulum oranı %0.9 ile en düşük; lens materyali önemli rol oynar.
4 Arslan, 2023	Prospektif gözlemsel	Kozmetik uygulama ve yetersiz hijyen, lens kullanıcılarında mikrobiyal ve oküler yüzey riskini artırır.
5 Luensmann, 2015	İn vitro	Makyaj temizleyiciler lens fiziksel özelliklerini değiştirir; maskara lens optik kalitesini düşürebilir.

7. SONUÇ

Göz çevresi kozmetik ürünlerinin bilinçli ve doğru şekilde kullanımı, estetik fayda sağlarken göz sağlığını da korur. Kalitesiz, son kullanma tarihi geçmiş veya hijyenik olmayan ürünlerin kullanımı, tahriş, kuruluk, alerjik reaksiyon ve enfeksiyon riskini artırabilir. Lens kullanan bireylerde ise yanlış uygulama veya hijyen eksikliği, lens üzerinde birikim, irritasyon ve mikrobiyal enfeksiyon riskini yükseltebilir. Bu nedenle göz makyajında: ürün seçimi, hijyenik uygulama, ürünlerin tamamen temizlenmesi ve düzenli göz muayeneleri büyük önem taşır. Doğru kullanım alışkanlıkları ve uygun ürün formülasyonları ile hem estetik hem de göz sağlığı açısından optimum sonuç elde edilir.

KAYNAKÇA

- Alnuqaydan, A. M. (2024). The dark side of beauty: An in-depth analysis of the health hazards and toxicological impact of synthetic cosmetics and personal care products. *Frontiers in Public Health*, 12, 1439027.
- Alshehrei, F. M. (2023). Isolation and identification of microorganisms associated with high-quality and low-quality cosmetics from different brands in Mecca region—Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30(12), 103852.
- Alves, M., Asbell, P., Dogru, M., Giannaccare, G., Grau, A., Gregory, D., ... Stapleton, F. (2023). TFOS Lifestyle Report: Impact of environmental conditions on the ocular surface. *The Ocular Surface*, 29, 1–52.
- Arslan, E. (2023). Effect of cosmetic application and hygiene on microbial contamination and ocular surface in contact lens wearers. *International Ophthalmology*, 43, 2341–2352.
- Bartlett, C. (2012). Ocular toxicity regulatory considerations for nondrug Food and Drug Administration (FDA) products and the Environmental Protection Agency (EPA). In *Assessing Ocular Toxicology in Laboratory Animals* (pp. 295–305). Totowa, NJ: Humana Press.
- Budzianowska, A., Banaś, K., Budzianowski, J., & Kikowska, M. (2025). Antioxidants to defend healthy and youthful skin—Current trends and future directions in cosmetology. *Applied Sciences*, 15(5), 2571.
- Choksi, N. Y., Truax, J., Layton, A., Matheson, J., Mattie, D., Varney, T., ... Allen, D. (2019). United States regulatory requirements for skin and eye irritation testing. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38(2), 141–155.

- Clark, D. E. (2002). Chemical injury to the eye. *Chemical Health & Safety*, 9(2), 6–9.
- Silva, J. D., Silva, F. A., & Rodrigues, C. F. (2025). Microbial contamination in cosmetic products. *Cosmetics*, 12(5), 198.
- Demian, A. (2024). Hydrophilic coatings on contact lenses reduce cosmetic adherence and improve comfort: An in vitro study. *Contact Lens & Anterior Eye*, 47(1), 45–53.
- Dua, H. S., Ting, D. S. J., Al Saadi, A., & Said, D. G. (2020). Chemical eye injury: Pathophysiology, assessment and management. *Eye*, 34(11), 2001–2019.
- Efron, N. (2023). *Contact lens practice* (E-book). Elsevier Health Sciences.
- Ercan, P. (2022). Combined use of eyeliner and mascara does not synergistically affect ocular surface: A cross-sectional study. *Journal of Ophthalmic Research*, 65(2), 101–108.
- Goto, T., Zheng, X., Gibbon, L., & Ohashi, Y. (2010). Cosmetic product migration onto the ocular surface: Exacerbation of migration after eyedrop instillation. *Cornea*, 29(4), 400–403.
- Grupcheva, C. N., Grupchev, D. I., Usheva, N., & Grupcheva, L. O. (2024). Beauty versus health—How eyelash extensions may affect dry eye disease? *Journal of Clinical Medicine*, 13(11), 3101.
- Grupcheva, C. N., Radeva, M. N., Grupchev, D. I., & Nikolova, S. P. (2021). Damage of the ocular surface from indoor suntanning—Insights from in vivo confocal microscopy. *Contact Lens and Anterior Eye*, 44(5), 101438.

- Han, D. W., Choi, J., Lee, S., & Song, S. H. (2023). Levator extension method for correcting double eyelids in elderly Asian patients: A reliable and flexible blepharoplasty technique. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*, 5, ojad101.
- Han, J., Xie, Z., Zhu, X., Ruan, W., Lin, M., Xu, Z., ... Hu, L. (2024). The effects of eyelash extensions on the ocular surface. *Contact Lens and Anterior Eye*, 47(2), 102–109.
- Kaye, S. B. (2020). *Contact lenses: Materials, design, and clinical practice*. Springer.
- Luensmann, D. (2015). Influence of makeup removers on contact lens properties and optical quality. *Clinical and Experimental Optometry*, 98(5), 443–449.
- Maeda, S. (2010). Post-LASIK complications related to powder and eyeshadow cosmetics: Case report. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 54(3), 210–213.
- Mimura, T., & Nakagomi, R. (2025). Comparison of non-waterproof mascara adhesion on the surface of different two-week frequent replacement silicone hydrogel contact lenses. *Clinical Optometry*, 73–82.
- Mselle, L. (2005). Allergic reactions from eyelash dye: Case-control study. *American Journal of Ophthalmology*, 139(2), 321–327.
- Ng, A., Evans, K., North, R. V., Jones, L., & Purslow, C. (2016). Impact of eye cosmetics on the eye, adnexa, and ocular surface. *Eye & Contact Lens*, 42(4), 211–220.
- Pack, L. D., Wickham, M. G., Enloe, R. A., & Hill, D. N. (2008). Microbial contamination associated with mascara use. *Optometry—Journal of the American Optometric Association*, 79(10), 587–593.

- Ramasamy, K. (2010). Open-globe injuries caused by makeup tools: Case report. *Eye Trauma Journal*, 2(1), 12–16.
- Rauchman, S. H., Locke, B., Albert, J., De Leon, J., Peltier, M. R., & Reiss, A. B. (2023). Toxic external exposure leading to ocular surface injury. *Vision*, 7(2), 32.
- Selçuk, B. (2023). Impact of cosmetic habits on ocular surface parameters in contact lens users: Prospective observational study. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 53(6), 450–460.
- Srinivasulu, M., Chandra, M. S., Gooty, J. M., & Madhavi, A. (2022). Personal care products—Fragrances, cosmetics, and sunscreens—in the environment. In *Environmental Micropollutants* (pp. 131–149). Elsevier.
- Wang, J., Liu, Y., Kam, W. R., Li, Y., & Sullivan, D. A. (2020). Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Experimental Eye Research*, 196, 108057.
- Wolkoff, P., Skov, P., Franck, C., & Petersen, L. N. (2003). Eye irritation and environmental factors in the office environment—Hypotheses, causes and a physiological model. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 411–430.
- Zeri, F., Borghesi, A., Acciarri, M., & Tavazzi, S. (2021). Interaction between siloxane-hydrogel contact lenses and eye cosmetics: Aluminum as a marker of adsorbed mascara deposits. *Polymers and Polymer Composites*, 29(5), 427–435.

METAL-BAZLI NANOPARTİKÜLLERİN KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTESİ

Merve BECİT-KIZILKAYA¹, Necip BECİT²

1. GİRİŞ

Nanopartiküller (NP'ler), son on yılda bilimsel araştırmaların en popüler nesnelerinden biri haline gelmiştir. NP'ler 1-100 nm arasında değişen nanometre boyutunda parçacıklardır ve karbon, metaller, metal oksitler, polimerler gibi malzemelerden oluşmaktadır. Makro boyuttaki karşılıklarına kıyasla, nanoskaladaki malzemeler; fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirmektedir. NP'ler, küçük boyutları ve yüzey fonksiyonelliklerine bağlı olarak artmış biyoyararlanım ve uzamış vücutta kalma süresi gibi birçok avantaj sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2022). Endüstriyel, tıbbi ve tüketici uygulamalarında yaygın olarak kullanılmakla birlikte, çok sayıda çalışma raporuna rağmen, altta yatan mekanizmalarda ve ilgili değerlendirme modellerinde NP'lerin risk etkilerini derinlemesine anlamak için hala bir boşluk bulunmaktadır (Bayda ve ark., 2019; Xuan ve ark., 2023; González-Vega ve ark., 2025; Kim ve ark., 2025).

Nanoilaç, kozmetikler, farmasötikler, gıda katkı maddeleri ve boyalar gibi ürünler ile çeşitli nanomalzemelere kolayca maruziyet söz konusudur (Zhang ve ark., 2022). 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çöplüklere ve çevreye

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD, merve.becit@afsu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8084-4419.

² Prof. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, necip.becit@afsu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9086-515X.

atılan NP miktarları önemli düzeylere ulaştığı bildirilmiştir. Kişisel bakım ürünlerinden kaynaklanan NP'lerin %94'ünü oluşturan TiO₂-NP'ler (0,87-1,0 × 10³ metrik ton/yıl) ve ZnO-NP'lerin (1,8-2,1 × 10³ metrik ton/yıl) çöp sahalarına (%36-43'ü) ve çevreye (%52,7-68,8'ü) salındığı tahmin edilmektedir (Ameen ve ark., 2021).

Oral, inhalasyon ve dermal temas yolları aracılığıyla insanların nanomalzemelere maruziyeti gerçekleşebilmektedir. Gastrointestinal kanal, akciğerler, cilt, böbrek, beyin ve kalp gibi hedef organlardan dolaşım sistemine NP'lerin nano boyutları sayesinde translokasyonu mümkün olabilmektedir (Xuan ve ark., 2023). Metal-bazlı nanopartiküllerin (MNP)'lerin kan-beyin bariyeri yoluyla glioblastoma tümörlerinde birikimi sayesinde tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilecekleri gösterilmiştir (Gawel ve ark., 2022). Bu bulgular, dolaşımdaki NP'lerin endotelial ve kan hücreleri dahil olmak üzere kardiyovasküler bileşenleri etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bölümde, MNP'lere genel bir bakış, toksisite mekanizmaları, toksikolojik değerlendirmeleri, toksisitelerini azaltmak için potansiyel stratejiler dahil olmak üzere MNP'lerin kardiyovasküler toksisitesi hakkındaki mevcut bilgiler derlenmiştir.

2. METAL-BAZLI NANOPARTİKÜLLER (MNP)'LER: GENEL BİR BAKIŞ

MNP'ler, alüminyum, kadmiyum, bakır, altın, demir, nikel, paladyum, renyum, gümüş, titanyum ve çinko gibi çeşitli metallerden türetilmektedir. Bu NP'ler, tıbbi uygulamalar (ilaç dağıtım sistemleri, kanser tedavisi, gen terapisi), endüstriyel uygulamalar (katalizörler, piller, yakıt hücreleri), kozmetik ve kişisel bakım ürünleri (güneş kremleri, diş macunları vb.), gıda endüstrisi (ambalajlama, katkı maddeleri) ve çevre teknolojileri (atık su arıtımı, nanogübreler) gibi geniş bir yelpazede

kullanılmaktadır. Ancak, bu NP'lerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik faktörler arasındaki etkileşimler nedeniyle insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri konusunda endişeler devam etmektedir. Başlıca toksisite türleri arasında nörotoksisite, hepatotoksisite, genotoksisite, solunum sistemi toksisitesi, gelişimsel toksisite, kardiyovasküler toksisite, üreme toksisitesi ve immünotoksisite yer almaktadır (González-Vega ve ark., 2025; Xuan ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2022; Kim ve ark., 2025).

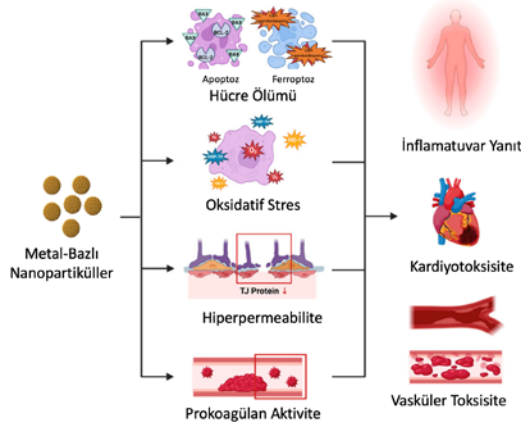
MNP'lere mesleki olarak maruziyeti değerlendiren epidemiyolojik araştırmalar, maruziyet ile hastalık insidansı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Kornberg ve ark., 2017; Morimoto ve ark., 2025). MNP'ler oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve sitotoksisite gibi çok yönlü mekanizmalar aracılığıyla toksik etkiler göstermektedir (Wang ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2022; Mortezaee ve ark., 2019). Özellikle, MNP'lerin partiküler yapısından metal iyonlarının salınımı söz konusu olduğundan, bu serbest metal iyonlarının indüklediği toksisite mekanizmalarının aydınlatılması kritik önem taşımaktadır (Kim ve ark., 2025). Bu durum, MNP'lerin nanomedikal uygulamalarının geliştirilmesinde güvenlik değerlendirmelerinin ve risk analiz stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır.

MNP'lerin uygulama alanları genişledikçe, düzenleyici yaklaşımlar ve güvenlik yönergeleri de gelişmektedir (Kim ve ark., 2025). Avrupa Birliği'nde, MNP'ler kozmetik ve gıda ürünleri için REACH ve CLP düzenlemeleri kapsamında özel hükümlere tabidir; nano formlar için ayrı kayıt ve güvenlik verileri gerekmektedir (Zabeo ve ark., 2022). Ayrıca, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), nanopartikül maruziyetinin ve toksisitesinin değerlendirilmesi için teknik kılavuzlar sunmaktadır (Hardy ve ark., 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Çevre Koruma Ajansı (EPA), nanomalzemeleri

Toksik Maddeler Kontrol Yasası (TSCA) kapsamında düzenlemekte; Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ile İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi (OSHA) ise bunların gıda, ilaç ve işyeri güvenliğindeki kullanımını denetlemektedir (Petersen ve ark., 2022; Erdely ve ark., 2016).

3. MNP'LERİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE HÜCRESEL TOKSİSİTESİ

Dolaşımdaki MNP'ler, kardiyovasküler sistemde hücre ölümü, oksidatif stres, hiperpermeabilite ve prokoagülan aktivite oluşturmaktadır (Şekil 1). İnflamatuvar yanıt, kardiyotoksisite ve vasküler toksisite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu patolojik durumlar, MNP'lerin katkısıyla kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yol açmaktadır (Kim ve ark., 2025).



Şekil 1. MNP'lerin olası kardiyovasküler toksisite mekanizmaları

*Kim ve ark., 2025'in derlemesinden uyarlanmıştır.

3.1. Hücre Ölümü

3.1.1. Apoptoz

Apoptoz, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde de kritik rol oynayan enerji bağımlı programlanmış bir hücre ölümü

sürecidir (Lee ve Gustafsson, 2009; Kim ve ark., 2025). Paladyum ve TiO_2 nanopartikülleri, insan kardiyak mikrovasküler endotel hücrelerinde apoptozu indüklediği raporlanmıştır (Fromell ve ark., 2023). İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde ise TiO_2 -NP'ler Bax, Bcl-2 ve kaspaz ailesi gibi apoptotik belirteçlerin aktivasyonu ile apoptoza neden olduğu bildirilmiştir (Zeng ve ark., 2023).

Mitokondri, intrinsik apoptoz yolağının başlatıcısıdır ve hücre içi kaspaz proteazlarını aktive ederek hücre ölümünü kontrol etmektedir (Tait ve ark., 2013; Kim ve ark., 2025). Alüminyum ve TiO_2 nanopartikülleri, insan beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelinde azalma, morfolojik değişiklikler ve düşük ATP düzeyleri ile karakterize mitokondriyal hasara yol açmaktadır. Bu mitokondriyal disfonksiyon, MTT assay ile belirlenen hücre canlılığında anlamlı azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Huang ve ark., 2025; Chen ve ark., 2008).

3.1.2. Ferroptoz

Ferroptoz, demir iyonuna bağımlı ve artmış lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen programlanmış hücre ölümüdür. Kardiyak ve vasküler hücreleri etkileyen ferroptozis, kardiyovasküler hastalıklar için yeni bir risk faktörü ve tedavi hedefi olarak dikkat çekmektedir (Wu ve ark., 2021; Kim ve ark., 2025). İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde IO-NP ve ZnO-NP'ler fosfolipid peroksitleri artırarak ferroptozisi indüklediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2022, Qin ve ark., 2021). ZnO-NP'ler ayrıca fare modellerinde ferritinofaji ve ferroptozis aracılı vasküler inflamasyonu desteklemektedir (Qin ve ark., 2021).

3.2.Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. ROS, süperoksit

dismutaz, katalaz, malondialdehit ve glutatyon gibi belirteçlerle değerlendirilmektedir. Miyokard enfarktüsü, iskemi/reperfüzyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Panda ve ark., 2022; Kim ve ark., 2025).

Kan-beyin bariyerinin bileşeni olan beyin endotel hücreleri (bEnd.3) ve astrosit benzeri (ALT) hücreleri, Ag-NP (8 nm) ve TiO₂-NP (6 nm ve 35 nm) maruziyeti ile artmış ROS düzeyleri göstermektedir (Chen ve ark., 2016). Kardiyovasküler hastalık araştırmalarında yaygın olarak kullanılan somatik bir hibrit hücre hattı olan EA.hy926 hücrelerinin 5 nm boyutundaki Ag-NP'lere maruziyeti sonrasında mikroarray analizi ile erken dönemde interlökin (IL)-8 ve özellikle IL-11 gen ekspresyonlarında belirgin artış gözlenirken, oksidatif stres, hücre ölümü ve apoptoz ile ilişkili genlerin ekspresyonunda kayda değer değişimler tespit edildiği ve 100 nm boyutundaki Ag-NP'lerin aynı konsantrasyonlarda toksik etki göstermediği bildirilmiştir (Jang ve ark., 2021). Bu bulgular NP toksisitesinin boyut bağımlı olduğunu doğrulamaktadır. Ek olarak, İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde Demir Oksit (IO)-NP (Siddiqui ve ark., 2023), Ag-NP (Shi ve ark., 2014) ve TiO₂-NP (Gholinejad ve ark., 2019) maruziyetinin, yoğun oksidatif stres aracılı apoptozu indüklediği bildirilmiştir.

3.3. Hiperpermeabilite

Endotel, sıkı ve aderent bağlantı proteinleri aracılığıyla kan ile çevre dokuları ayıran selektif bir bariyer oluşturmaktadır. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, inme ve kalp hastalıklarında artmış vasküler geçirgenlik ile karakterizedir (Medina-Leyte ve ark., 2021).

Kan-beyin bariyeri, beyin homeostazı ve nörovasküler sağlık için kritik öneme sahiptir. Bu bariyerin bozulması, nörodejeneratif hastalıklar dahil kardiyovasküler ve nörolojik

hastalıklara yol açmaktadır. Al-NP, Ag-NP ve TiO₂-NP, beyin endotel hücrelerinde ZO-1, okludin ve kladudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerini azalttığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2008; Chen ve ark., 2016). Ag-NP (Xu ve ark., 2015) ve TiO₂-NP (Chan ve ark., 2021) maruziyeti, *in vitro* kan-beyin bariyeri modellerinde endotel geçirgenliğini artırdığı raporlanmıştır.

3.4.Prokoagulan Aktivite

Eritrositler, oksijen taşınımından sorumlu kan hücreleridir. Hasarlı eritrositler, venöz tromboz, kardiyak hasar ve diyabetik iskemi/reperfüzyonda rol oynamaktadır. Eritrosit membranında fosfatidilserin eksternalizasyonu ile karakterize prokoagulan aktivite artışı, trombüs oluşumu ve eritrofagositoz gibi patolojik durumları tetiklemektedir (Kim ve ark., 2025).

İnsan eritrositlerinin Ag-NP (Bian ve ark., 2019), ZnO-NP (Kim ve ark., 2024) ve TiO₂-NP'lere (Bian ve ark., 2021) maruziyeti, venöz tromboz ile ilişkili prokoagulan ve trombotik aktiviteleri artırdığı bildirilmiştir. ZnO-NP'ye maruz kalan eritrositler, beyin endotel hücrelerinde aşırı eritrofagositoza bağlı hiperpermeabilite ve sitotoksisiteye neden olmaktadır (Kim ve ark., 2024).

4. MNP'LERİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE İNDÜKLEDİĞİ PATOLOJİK DURUMLAR

4.1. İnflamatuvar Yanıt

Sistemik ve lokal inflamasyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır (Kim ve ark., 2025). IO-NP maruziyeti, insan tam kanında TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri artırarak inflamasyonu desteklemektedir (Gerogianni ve ark., 2023). İnsan aort endotel hücrelerinde (HAECs) IO-NP, itriyum oksit, ZnO-NP ve seryum oksit nanopartikülleri nitrik oksit, hücre

içi adezyon molekülü-1, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 düzeylerini artırmaktadır (Zhu ve ark., 2011; Gojova ve ark., 2009; Gojova ve ark., 2009). Bu bulgular, endotel inflamasyonu, disfonksiyonu, monosit alımı ve nitrik oksit üretimi yoluyla ateroskleroz riskini işaret etmektedir (Zhu ve ark., 2011; Kim ve ark., 2025). İnsan dışı primatlar ve sağlıklı bireylerde ZnO-NP'lere intratrakeyal enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla maruziyet, sistemik inflamasyon ve metal duman ateşine neden olduğu bildirilmiştir (Park ve ark., 2021; Monsé ve ark., 2018).

4.2. Kardiyotoksisite

Kalp, dolaşım sisteminden transloke olan nanopartiküllerin ana sekonder hedef organıdır (Kim ve ark., 2025; Oberdörster ve ark., 2005). Hayvan modellerinde IO-NP, Ag-NP, ZnO-NP ve alüminyum nanopartiküllerinin oral alımının kardiyotoksisite oluşturduğu gösterilmiştir (Yousef ve ark., 2019, 2022). Uzun süreli IO-NP, Ag-NP veya bunların karışımına maruziyet, kardiyak dokularda oksidatif stres, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin artışı ve miyokard dejenerasyonuna yol açmaktadır (Yousef ve ark., 2019). IO-NP'ler kardiyak dokularda ROS düzeylerini artırmakta ve tek doz IV enjeksiyondan sonra Au-NP'lere kıyasla fare sağkalımı üzerinde daha ölümcül etkiler göstermektedir (Wu ve ark., 2022). ZnO-NP, alüminyum nanopartikülleri veya kombinasyonlarına uzun süreli maruziyetten sonra kalp ağırlığı azalmış ve kardiyak dokularda TNF- α ve IL-6 düzeyleri artmıştır (Yousef ve ark., 2022).

4.3. Vasküler Toksisite

Damar sistemi, NP'lerin primer organlardan sekonder hedef organlara translokasyonu sırasında emilen NP'lerle sürekli temas halindedir. ZnO-NP ve TiO₂-NP gibi MNP'ler dolaşımdaki eritrositlere tutunmakta ve bunların içinde lokalize olmaktadır (Kim ve ark., 2025). Sıçanlarda nikel nanopartiküllerinin intravenöz enjeksiyonu, ateroskleroz ile ilişkili kolesterol ve

apolipoprotein E düzeylerinde artış göstererek değişmiş lipid profiline neden olmuştur (Magaye ve ark., 2014). Sıçan venöz modelinde Ag-NP (Bian ve ark., 2019), TiO₂-NP (Bian ve ark., 2021) ve ZnO-NP'lerin (Kim ve ark., 2024) intravenöz enjeksiyonu venlerde trombüs oluşumuna yol açmıştır. Sıçanlarda 30 gün boyunca oral yolla TiO₂-NP maruziyeti, kanda lökosit ve granülosit sayısını artırmış ve serum TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarındaki artış ile inflamatuvar yanıtı başlatmıştır (Chen ve ark., 2015).

5. MNP'LERİN TOKSİSİTESİNİ AZALTMA STRATEJİLERİ

MNP'lerin toksisitesini azaltma stratejileri, özellikle NP toksisitesinde belirleyici rol oynayan yüzey kimyası ve özelliklerinin modifikasyonuna odaklanmaktadır (Zhang ve ark., 2022). En yaygın yaklaşımlardan yüzey kaplama, NP'lerin dispersiyonunu değiştirerek biyoyararlanımını ve toksik etkilerini düzenlemektedir. Polietilen glikol (PEG), polivinil pirolidon (PVP), zwitteriyonik polimerler, PNIPAM ve PVA gibi materyallerle gerçekteştirilen kaplamalar, kolloidal stabiliteyi artırmakta ve istenmeyen biyolojik etkileşimleri azaltmaktadır (Zhernenkov ve ark., 2015; Suk ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2022). Deneyisel veriler, PEG kaplı Pt₃Co NP'lerin 60 gün boyunca toksisite göstermediğini (Yin ve ark., 2013), manyetik nanopartiküllerin (PA-PEG-Fe₃O₄ ve HA-PEG-Fe₃O₄ NP'ler) immün hücrelerde sitotoksosite yaratmadığını (Patsula ve ark., 2019) ve PEG-Au NP'lerin sıçanlarda düşük hepatotoksosite sergilediğini (Patlolla ve ark., 2019) göstermektedir.

NP toksisitesini azaltmada bir diğer strateji ise yüzey kimyasının yük yoğunluğu ve hidrofobiklik/hidrofiliklik dengesiyle ayarlanmasıdır. Anyonik, katyonik veya zwitteriyonik grupların kovalent bağlanması, toksisiteyi azaltırken terapötik

etkinliği artırmaktadır (Zhang ve ark., 2022). Fe₂O₃ NP'lerde yüzey Fenton reaksiyonu kaynaklı ROS üretimini önlemek için kaplama, demir oksidasyonunu stabilize ederek toksisiteyi d      r (Voinov ve ark., 2011). Benzer bir diğer çalışmada ise, kitosan oligosakkarit kaplı demir oksit nanopartiküllerinin hücresel hasarı azalttığını ve ROS üretimini orta düzeyde etkilediğini, böylece çıplak demir oksit nanopartiküllerin sitotoksik etkisini önemli  l   de azalttığını göstermektedir (Shukla ve ark., 2015).

Yenilikçi bir yaklaşım olarak, retik loendoteliyal sistem alımını baskılamak amacıyla doğal eritrosit membranlarının nanopartikül yüzeyine kaplanması, sentetik polimerlere ( rneğin PEG) göre avantaj sağlayabilir (Zhang ve ark., 2022). Hemogram ve histopatolojik analizlerle gerçekleştirilen toksisite değerlendirmeleri, bu biyomimetik kaplamanın hayvan modellerinde belirgin toksisite oluşturmadığını ortaya koymuştur (Rao ve ark., 2016). Sentetik nanopartiküller ile doğal hücre membranlarının entegrasyonu, geniş biyomedikal uygulamalar için yenilikçi bir nanomateryal tasarım stratejisi teşkil etmektedir (Rao ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2022). Bu stratejiler, MNP'lerin toksisitesini sistematik biçimde azaltarak biyomedikal uygulamalarda risk-yarar dengesini optimize edebilir ve klinik kullanıma ge i i hızlandırabilir.

6. SONUÇ

Mevcut bulgular, MNP'lerin kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olabileceğini göstermektedir; bu etkiler arasında endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve prokoagülan aktivite ön plana çıkmaktadır (Kim ve ark., 2025). Bu potansiyel toksisitenin altında yatan doz-yanıt ilişkilerinin aydınlatılması için, uygun deneysel modellerin kurulması kritik önem taşımaktadır. Bununla birlikte, partikül kaynaklı toksisite

ile metal iyon salınımının ayrıştırıldığı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. MNP'lerin kardiyovasküler dokulardaki uzun dönem biyodağılımı ve kalıcılığının araştırılması kümülatif risklere farklı perspektifler sağlayacaktır.

Nanotoksikolojinin düzenleyici otoriteler ile entegre edilerek yüksek verimli tarama (HTS), çoklu omiks platformları (transkriptomik, proteomik, metabolomik) ve ileri 3D organ-çip modellerinin birleşimi, MNP toksisitesinin moleküler yollarını prediktif olarak modelleyecek ve geleneksel *in vivo* yaklaşımların sınırlılıklarını aşacaktır (González-Vega ve ark., 2025). Bu bütünleşik yaklaşım, MNP kaynaklı kardiyovasküler morbiditeyi önleyerek nanoteknolojinin güvenli klinik uygulamalarını güvence altına alacaktır.

KAYNAKÇA

- Ameen, F., Alsamhary, K., Alabdullatif, J.A., ALNadhari, S. (2021). A review on metal-based nanoparticles and their toxicity to beneficial soil bacteria and fungi. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 15(213):112027.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., Rizzolio, F. (2019). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, 25(1):112.
- Bian, Y., Kim, K., Ngo, T., Kim, I., Bae, O.N., Lim, K.M., et al. (2019). Silver nanoparticles promote procoagulant activity of red blood cells: a potential risk of thrombosis in susceptible population. *Part Fibre Toxicol.*, 16(1):9.
- Bian, Y., Chung, H.Y., Bae, O.N., Lim, K.M., Chung, J.H., Pi, J. (2021). Titanium dioxide nanoparticles enhance thrombosis through triggering the phosphatidylserine exposure and procoagulant activation of red blood cells. *Part Fibre Toxicol.*, 18(1):28.
- Chan, Y.J., Liao, P.L., Tsai, C.H., Cheng, Y.W., Lin, F.L., Ho, J.D., et al. (2021). Titanium dioxide nanoparticles impair the inner blood-retinal barrier and retinal electrophysiology through rapid ADAM17 activation and claudin-5 degradation. *Part Fibre Toxicol.*, 18(1):4.
- Chen, I.C., Hsiao, I.L., Lin, H.C., Wu, C.H., Chuang, C.Y., Huang, Y.J. (2016). Influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on in vitro blood-brain barrier permeability. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 47:108-118.
- Chen, L., Yokel, R.A., Hennig, B., Toborek, M. (2008). Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol.*, 3(4):286-95.
- Chen, Z., Wang, Y., Zhuo, L., Chen, S., Zhao, L., Luan, X., et al. (2015). Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration. *Toxicol Lett.*, 239(2):123-30.

- Erdely, A., Dahm, M.M., Schubauer-Berigan, M.K., Chen, B.T., Antonini, J.M., Hoover, M.D. (2016). Bridging the gap between exposure assessment and inhalation toxicology: Some insights from the carbon nanotube experience. *J. Aerosol. Sci.*, 99, 157–162.
- Fromell, K., Johansson, U., Abadgar, S., Bourzeix, P., Lundholm, L., Elihn, K. (2023). The effect of airborne Palladium nanoparticles on human lung cells, endothelium and blood - A combinatory approach using three in vitro models. *Toxicol In Vitro*, 89:105586.
- Gawel, A.M., Singh, R., Debinski, W. (2022). Metal-Based Nanostructured Therapeutic Strategies for Glioblastoma Treatment-An Update. *Biomedicines*, 10(7):1598.
- Gerogianni, A., Bal, M., Mohlin, C., Woodruff, T.M., Lambris, J.D., Mollnes, T.E., et al. (2023). In vitro evaluation of iron oxide nanoparticle-induced thromboinflammatory response using a combined human whole blood and endothelial cell model. *Front Immunol.*, 14:1101387.
- Gholinejad, Z., Khadem Ansari, M.H., Rasmi, Y. (2019). Titanium dioxide nanoparticles induce endothelial cell apoptosis via cell membrane oxidative damage and p38, PI3K/Akt, NF- κ B signaling pathways modulation. *J Trace Elem Med Biol.*, 54:27-35.
- Gojova, A., Guo, B., Kota, R.S., Rutledge, J.C., Kennedy, I.M., Barakat, A.I. (2007). Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. *Environ Health Perspect.*, 115(3):403-9.
- Gojova, A., Lee, J.T., Jung, H.S., Guo, B., Barakat, A.I., Kennedy, I.M. (2009). Effect of cerium oxide nanoparticles on inflammation in vascular endothelial cells. *Inhal Toxicol.*, 21 Suppl 1(Suppl 1):123-30.
- González-Vega, J.G., Fabian-Ortiz, E., Hernández-Pérez, J., Hinojosa Alvarez, S., Chavez Santoscoy, R.A. (2025). Understanding the Molecular Toxicity of Metal-Based

Nanoparticles Through Nanotoxicomics. *Int J Nanomedicine*, 20:13293-13315.

Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M.J., Knutsen, H.K., More, S., et al. (2018). Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health. *EFSA J.*, 16, e05327.

Huang, F., Feng, Y., Wang, Z.A., Cao, Y., Yan, Q., Wang, W., et al. (2025). Environmentally Relevant Concentrations of Commercial Titanium Dioxide Nanoparticles Induce Ferroptosis in HUVECs. *Environ Toxicol.*, 40(9):1173-1183.

Jang, J., Park, S., Choi, I.H. (2021). Increased Interleukin-11 and Stress-Related Gene Expression in Human Endothelial and Bronchial Epithelial Cells Exposed to Silver Nanoparticles. *Biomolecules*, 11(2):234.

Kim, E.H., Baek, S.M., Choi, S., Cho, J., Tahmasebi, S., Bae, O.N. (2024). Promoted coagulant activity and disrupted blood-brain barrier depending on phosphatidylserine externalization of red blood cells exposed to ZnO nanoparticles. *Environ Pollut.*, 362:124921.

Kim, E.H., Park, S., Bae, O.N. (2025). Cardiovascular Toxicity of Metal-Based Nanoparticles. *Int J Mol Sci.*, 26(12):5816.

Kornberg, T.G., Stueckle, T.A., Antonini, J.A., Rojanasakul, Y., Castranova, V., Yang, Y., et.al. (2017). Potential Toxicity and Underlying Mechanisms Associated with Pulmonary Exposure to Iron Oxide Nanoparticles: Conflicting Literature and Unclear Risk. *Nanomaterials*, 7, 307.

Lee, Y., Gustafsson, A.B. (2009). Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis*, 14,536–548.

Magaye, R.R., Yue, X., Zou, B., Shi, H., Yu, H., Liu, K., et.al. (2014). Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *Int J Nanomedicine*, 9:1393-402.

Medina-Leyte, D.J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González-Garrido, A., Villarreal-Molina, T., Jacobo-Albavera, L. (2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation

and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.*, 22(8):3850.

- Monsé, C., Hagemeyer, O., Raulf, M., Jettkant, B., van Kampen, V., Kendzia, B., et al. (2018). Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part Fibre Toxicol.*, 15(1):8.
- Morimoto, Y., Izumi, H., Tomonaga, T., Nishida, C., Higashi, H. (2025). Adverse effects of nanoparticles on humans. *J. Occup Health*, 67, uiaf002.
- Mortezaee, K., Najafi, M., Samadian, H., Barabadi, H., Azarnezhad, A., Ahmadi, A. (2019). Redox interactions and genotoxicity of metal-based nanoparticles: A comprehensive review. *Chem. Biol. Interact.*, 312, 108814.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect.*, 113(7):823-39.
- Panda, P., Verma, H.K., Lakkakula, S., Merchant, N., Kadir, F., Rahman, S., et al. (2022). Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.*, 2022:9154295.
- Park, E.J., Kim, S.N., Yoon, C., Cho, J.W., Lee, G.H., Kim, D.W. et al. (2021). Repeated intratracheal instillation of zinc oxide nanoparticles induced pulmonary damage and a systemic inflammatory response in cynomolgus monkeys. *Nanotoxicology*, 15(5):621-635.
- Patlolla, A.K., Kumari, S.A., Tchounwou, P. B. (2019). Erratum: A comparison of poly-ethylene-glycol-coated and uncoated gold nanoparticle- mediated hepatotoxicity and oxidative stress in sprague-dawley rats [corrigendum]. *Int. J. Nanomedicine*, 14, 7793.
- Patsula, V., Tulinska, J., Trachtova, S., Kuricova, M., Liskova, A., Spanova, A., et al. (2019). Toxicity evaluation of

monodisperse PEGylated magnetic nanoparticles for nanomedicine. *Nanotoxicology*, 13 (4), 510–526.

Petersen, E.J., Ceger, P., Allen, D.G., Coyle, J., Derk, R., Garcia-Reyero, N., et al. (2022). U.S. Federal Agency interests and key considerations for new approach methodologies for nanomaterials. *ALTEX*, 39, 183–206.

Qin, X., Zhang, J., Wang, B., Xu, G., Yang, X., Zou, Z., et al. (2021). Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells. *Autophagy*, 17(12):4266-4285.

Rao, L., Xu, J.H., Cai, B., Liu, H., Li, M., Jia, Y., et al. (2016). Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake. *Nanotechnology*, 27(8):085106.

Shi, J., Sun, X., Lin, Y., Zou, X., Li, Z., Liao, Y., Du, M. et al. (2014). Endothelial cell injury and dysfunction induced by silver nanoparticles through oxidative stress via IKK/NF- κ B pathways. *Biomaterials*, 35(24):6657-66.

Shukla, S., Jadaun, A., Arora, V., Sinha, R. K., Biyani, N., and Jain, V. (2015). In vitro toxicity assessment of chitosan oligosaccharide coated iron oxide nanoparticles. *Toxicol. Rep.*, 2, 27–39.

Siddiqui, M.A., Wahab, R., Saquib, Q., Ahmad, J., Farshori, N.N., Al-Sheddi, E.S., et al. (2023). Iron oxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress, cell cycle arrest, and DNA damage in human umbilical vein endothelial cells. *J Trace Elem Med Biol.*, 80:127302.

Suk, J. S., Xu, Q., Kim, N., Hanes, J., Ensign, L. M. (2016). PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 99, 28–51.

Tait, S.W., Green, D.R. (2013). Mitochondrial regulation of cell death. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 5(9):a008706.

Voinov, M.A., Pagan, J.O.S., Morrison, E., Smirnova, T.I., Smirnov, A.I. (2011). Surface-mediated production of

hydroxyl radicals as a mechanism of iron oxide nanoparticle biotoxicity. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (1), 35–41.

Wang, Y.L., Lee, Y.H., Chou, C.L., Chang, Y.S., Liu, W.C., Chiu, H.W. (2024). Oxidative stress and potential effects of metal nanoparticles: A review of biocompatibility and toxicity concerns. *Environ. Pollut.*, 346, 123617.

Wu, L., Wen, W., Wang, X., Huang, D., Cao, J., Qi, X., Shen, S. (2022). Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs. *Part Fibre Toxicol.*, 19(1):24.

Wu, X., Li, Y., Zhang, S., Zhou, X. (2021). Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease. *Theranostics*, 11(7):3052-3059.

Xu, L., Dan, M., Shao, A., Cheng, X., Zhang, C., Yokel, R.A., et al. (2015). Silver nanoparticles induce tight junction disruption and astrocyte neurotoxicity in a rat blood-brain barrier primary triple coculture model. *Int J Nanomedicine*, 10:6105-18.

Xuan, L., Ju, Z., Skonieczna, M., Zhou, P.K., Huang, R. (2023). Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm* (2020), 4(4):e327.

Yin, S., Li, Z., Cheng, L., Wang, C., Liu, Y., Chen, Q., et al. (2013). Magnetic PEGylated Pt3Co nanoparticles as a novel MR contrast agent: In vivo MR imaging and long-term toxicity study. *Nanoscale*, 5 (24), 12464–12473.

Yousef, M.I., Abuzreda, A.A., Kamel, M.A. (2019). Cardiotoxicity and lung toxicity in male rats induced by long-term exposure to iron oxide and silver nanoparticles. *Exp Ther Med.*, 18(6):4329-4339.

Yousef, M.I., Roychoudhury, S., Jafaar, K.S., Slama, P., Kesari, K.K., Kamel, M.A. (2022). Aluminum oxide and zinc oxide induced nanotoxicity in rat brain, heart, and lung. *Physiol Res.*, 71(5):677-694.

- Zabeo, A., Basei, G., Tsiliki, G., Peijnenburg, W., Hristozov, D. (2022). Ordered weighted average based grouping of nanomaterials with Arsinh and dose response similarity models. *NanoImpact.*, 25:100370.
- Zeng, C., Feng, Y., Wang, W., Zhou, F., Liao, F., Liu, Y., et al. (2018). The size-dependent apoptotic effect of titanium dioxide nanoparticles on endothelial cells by the intracellular pathway. *Environ Toxicol.*, 33(12):1221-1228.
- Zhang, N., Xiong, G., Liu, Z. (2022). Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Front Bioeng Biotechnol.*, 10:1001572.
- Zhang, X., Kong, F., Wang, T., Huang, X., Li, W., Zhang, M., et al. (2022). Iron oxide nanoparticles cause surface coating- and core chemistry-dependent endothelial cell ferroptosis. *Nanotoxicology*, 16(9-10):829-843.
- Zhang, N., Xiong, G., Liu, Z. (2022). Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Front. Bioeng Biotechnol.*, 10, 1001572.
- Zhernenkov, M., Ashkar, R., Feng, H., Akintewe, O. O., Gallant, N. D., Toomey, R., et al. (2015). Thermoresponsive PNIPAM coatings on nanostructured gratings for cell alignment and release. *ACS Appl. Mat. Interfaces*, 7 (22), 11857–11862.
- Zhu, M.T., Wang, B., Wang, Y., Yuan, L., Wang HJ, Wang M, et al. (2011). Endothelial dysfunction and inflammation induced by iron oxide nanoparticle exposure: Risk factors for early atherosclerosis. *Toxicol Lett.*, 203(2):162-71.

DIYABET VE GÖZ

Elvin HALİLİ ÇELENK¹

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus, retina ve oküler mikrovasküler sistem üzerinde derin yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan kronik bir metabolik hastalıktır. Dünya çapında yetişkinlerde geri döndürülebilir ve önlenabilir körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan diyabetik retinopati (DR), hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli bireylerde görülebilir (Cheung et al., 2010). Diyabetin oküler etkileri yalnızca retinopati ile sınırlı olmayıp, diyabetik makula ödemi (DMÖ), katarakt, glokom, oküler yüzey hastalıkları ve nöroretinal dejenerasyon gibi geniş bir spektrumu kapsar. DCCT ve UKPDS çalışmaları, metabolik kontrolün hem DR gelişimini hem de progresyon hızını belirgin biçimde etkilediğini ortaya koymuştur (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998). Bu nedenle diyabetli bireylerin oküler takibi yalnızca göz hekimlerinin değil, dahili branşlar, aile hekimleri ve özellikle asistan hekimlerin temel sorumluluk alanlarından biridir.

2. PATOFİZYOLOJİ

DR multifaktöriyel bir süreçtir ve hem vasküler hem de nörodejeneratif değişiklikler içerir. DR'nin patogenezi beş ana biyolojik yolak üzerinden açıklanır:

2.1. AGE (Advanced Glycation End Products) Birikimi

Hiperglisemi, proteinlerin ve lipidlerin non-enzimatik glikasyonuna yol açarak AGE oluşumunu artırır. AGE birikimi endotelial disfonksiyon, kapiller bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı, inflamatuvar sitokinlerin artışı gibi süreçleri tetikler (Brownlee, 2001). Perisit kaybı DR'nin en erken yapısal bulgularından biri olup mikroanevrizma gelişimine zemin hazırlar.

2.2. Poliyol Yolak Aktivasyonu

Aldoz redüktaz, glikozu sorbitole çevirir. Sorbitol, hücre içine su çekerek perisit şişmesine, kapiller duvar zayıflığına, lens opasitelerine (diyabetik katarakt) sebep olur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, elvinhalili@gmail.com,
ORCID: 0009-0005-6779-0312

2.3. PKC- β (Protein Kinaz C) Aktivasyonu

PKC- β aktivasyonu damar geçirgenliğini artırır, VEGF üretimini artırır, endotelial bariyer bütünlüğünü bozar. Bu mekanizma DMÖ'nün oluşumunda anahtar rol oynar (Aiello et al., 1997).

2.4. Oksidatif Stres

Hiperglisemi kaynaklı ROS artışı, kapiller endotelial hasara, makula ödeme ve neovaskülarizasyona yol açar. Diyabette antioksidan savunma sistemleri de zayıflamıştır.

2.5. Retinal Nörodejenerasyon

Son yıllarda DR'nin yalnızca vasküler bir hastalık olmadığı, neurovascular unit adı verilen retinal mikroyapının bozulduğu gösterilmiştir.

Nörodejeneratif bulgular; ganglion hücre tabakasında incelme, iç pleksiform tabaka kaybı, mikrosakkadik anormallikler, fotoreseptör disfonksiyonu (erken ERG değişiklikleri) olarak özetlenebilir (Sohn et al., 2016).

3. DİYABETİK RETİNOPATİ (DR)

3.1. Epidemiyoloji

20 yıl diyabet süresi bulunan bireylerde DR oranı %90'a yaklaşır. Tip 2 diyabetlilerde tanı anında DR görülme oranı %20–30'dur. Körlüğe yol açan en önemli neden proliferatif DR ve makula ödemedir (Klein et al., 2008).

3.2. Klinik Sınıflandırma

3.2.1. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Hafif, orta ve şiddetli olabilir. Şiddetli NPDR, PDR'ye dönüşüm açısından yüksek risklidir.

Tablo 1 NPDR evreleme (American Academy of Ophthalmology [AAO], 2019)

NPDR Evresi Tanı Kriterleri

Hafif NPDR	Yalnızca mikroanevrizmalar
Orta NPDR	Mikroanevrizmalar ile birlikte intraretinal hemorajiler ve hafif venöz değişiklikler
Şiddetli NPDR (4-2-1 kuralı)	Aşağıdakilerden en az birinin bulunması: • Dört kadranda hemoraji ve/veya mikroanevrizma • İki kadranda venöz beading • Bir kadranda IRMA (Intraretinal Microvascular Abnormalities)

3.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Neovaskülarizasyon (NVD/NVE), Fibrovasküler proliferasyon, Vitreus hemorajisi, Traksiyonel retina dekolmanı görülebilir. Panretinal fotokoagülasyon (PRP) tedavisinin etkinliği ETDRS ile kanıtlanmıştır (ETDRS Group, 1991).

3.2.3. Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ)

DMÖ; fokal veya diffüz olabilir. OCT, DMÖ'nün saptanmasında altın standart yöntemdir. DRCR.net Protocol T, aflibercept'in merkez koruyan görme kaybında özellikle düşük başlangıç görmesi olan olgularda daha etkili olabileceğini göstermiştir (Wells et al., 2015).

4. DİYABETİN RETİNA DIŞI OKÜLER ETKİLERİ

4.1. Katarakt

Diyabetik kişilerde katarakt oluşumu 4–5 kat daha sık rapor edilmiştir. Sorbitol birikimi lense ozmotik strese maruz bırakır. Genç diyabetlilerde snowflake katarakt görülebilir.

4.2. Glokom

Diyabet glokom için bağımsız risk faktörüdür (Zhao et al., 2015).

Mekanizmalar:

Trabeküler ağda glikozilasyon

Oküler perfüzyon basıncının bozulması

Optik sinirde nörovasküler hasar

4.3. Koroidal Perfüzyon Değişiklikleri

OCTA çalışmaları, diyabetik bireylerde koroidal vaskülarite indeks düşüklüğü, subfoveal koroid incelmesi (bazı çalışmalarda artması) gibi heterojen sonuçlar bildirmiştir (Nishi et al., 2018; Campos et al., 2019).

4.4. Oküler Yüzey ve Kornea

Kuru göz sendromu, azalan kornea duyarlılığı, nörotrofik keratopati, epitel iyileşme bozukluğu görülebilir. Konfokal mikroskopi ile korneal sinir lifi yoğunluğu anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tavakoli et al., 2011).

5. TANISAL YAKLAŞIM VE GÖRÜNTÜLEME

5.1. Fundus Muayenesi

Mikroanevrizma, hemoraji ve eksüda değerlendirmesi tanının temelidir.

5.2. OCT

DMÖ değerlendirmesinde altın standarttır. Retinal tabaka kalınlık değişimi ve nörodejenerasyonun nicel analizi ve takibi yapılabilir. Epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon tespiti edilebilir.

5.3. OCTA

Non-invaziv mikrovasküler değerlendirme yöntemidir. FAZ genişliği, kapiller drop-out, derin pleksus incelmeleri tespit edilir. Erken evre DR'nin saptanmasında duyarlıdır

5.4. FFA

İskemi alanları, neovaskülarizasyon tespit edilip, diffüz sızıntı analizi yapılabilir. Tedavi planlamasında kritik rol oynar.

6. TEDAVİ

6.1. Sistemik Yönetim

HbA1c(<7%), Kan basıncı (<130/80), LDL(<70 mg/dL) değerleri kontrol altında olmalıdır. Böbrek fonksiyonu, glisemik indeksler (hipoglisemi + kötü glisemik kontrol) DR progresyonunda etkilidir.

6.2. Oküler Tedaviler

6.2.1. Anti-VEGF Ajanlar

Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab DMÖ ve PDR tedavisinde birinci basamaktır (Wells et al., 2015).

6.2.2. Steroid Tedavisi

Deksametazon implant (Ozurdex)ve Fluocinolone implant psödo fakik veya anti-VEGF'e dirençli olgularda etkilidir.

6.2.3. Lazer Tedavileri

Fokal/grid lazer veya panretinal fotokoagülasyon ETDRS ile etkinliği kanıtlanmıştır.

6.2.4. Cerrahi

Vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı,kombine DMÖ + traksiyon 23/25G vitrektomi standarttır.

7. TARAMA VE İZLEM

Tablo 2 Diyabetik retinopati tarama (American Diabetes Association [ADA], 2024; American Academy of Ophthalmology [AAO], 2023) (2017). International Council of Ophthalmology (ICO) guidelines for diabetic eye care(2017))

Hasta Grubu	Diyabetik Retinopati Tarama Zamanı	Kılavuz
Tip 1 Diyabet	Tanıdan 5 yıl sonra , ardından yıllık fundus muayenesi	ADA; AAO
Tip 2 Diyabet	Tanı anında , ardından yıllık fundus muayenesi	ADA; AAO
Gebelik (Diyabetli)	İlk trimesterde muayene, ardından trimester bazlı izlem ve doğum sonrası takip	ADA; AAO; ICO

8. SONUÇ

Diyabet, retina, koroid, lens, kornea ve optik sinir dâhil olmak üzere gözün tüm dokularını etkileyen kompleks bir hastalıktır. Modern görüntüleme yöntemleri ve yeni farmakolojik ajanlar ile diyabetik göz hastalıklarında görme kaybının büyük ölçüde önlenmesi mümkündür.

Asistan hekimlerin diyabetik hastaları multidisipliner bakış açısıyla değerlendirmesi, erken müdahale ve komplikasyonların önlenmesi için kritik önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Cheung, N., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, 376(9735), 124–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
2. DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, 352(9131), 837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
4. Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
5. Aiello, L. M., Avery, R. L., Arrigg, P. G., Keyt, B. A., Jampel, H. D., Shah, S. T., ... Ferrara, N. (1997). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine*, 336(21), 1487–1493. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705223362101>
6. Sohn, E. H., van Dijk, H. W., Jiao, C., Kok, P. H., Jeong, W., Demirkaya, N., ... Abramoff, M. D. (2016). Neurodegeneration in early diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 51, 82–99. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.12.002>
7. Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. E., & Wong, T. Y. (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXIII. The twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(3), 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2007.05.023>
8. American Academy of Ophthalmology. (2019). Preferred Practice Pattern®: Diabetic retinopathy. American Academy of Ophthalmology.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. (1991). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl.), 823–833.
10. Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Bressler, N. M., Bressler, S. B., ... Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2015). Aflibercept,

bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>

11. Zhao, D., Cho, J., Kim, M. H., Friedman, D. S., & Guallar, E. (2015). Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: A meta-analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(6), 3821–3831. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16272>
12. Nishi, O., Kurihara, T., & Ueno, S. (2018). Choroidal thickness in diabetic eyes: An OCT-based study. *Retina*, 38(1), 172–178. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001524>
13. Campos, A., Mendes, L., & Nunes, S. (2019). Choroidal changes in diabetic retinopathy: A review of optical coherence tomography studies. *Acta Ophthalmologica*, 97(2), 131–141. <https://doi.org/10.1111/aos.13874>
14. Tavakoli, M., Quattrini, C., Abbott, C., Kallinikos, P., Marshall, A., Finnigan, J., ... Malik, R. A. (2011). Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive technique to quantify small fiber pathology in peripheral neuropathies. *Current Diabetes Reviews*, 7(4), 267–273. <https://doi.org/10.2174/157339911797415581>
15. American Academy of Ophthalmology. (2023). Preferred Practice Pattern®: Diabetic retinopathy. American Academy of Ophthalmology.
16. American Diabetes Association. (2024). Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1–S350. <https://doi.org/10.2337/dc24-Sint>
17. International Council of Ophthalmology. (2017). ICO guidelines for diabetic eye care. International Council of Ophthalmology.

YENİDOĞAN SARILIKLARINA YAKLAŞIM

Sümeyye EVSİLE¹, Meryem ÇETİN²

1. GİRİŞ

Yenidoğan dönemi, doğumdan sonraki ilk 28 günü kapsayan ve birçok fizyolojik adaptasyon sürecinin yoğun olarak yaşandığı kritik bir zaman dilimidir. Bu dönemde dolaşımsal, solunumsal, metabolik ve hepatik sistemlerde hızlı değişiklikler meydana gelir. Yenidoğanların bu adaptasyon sürecinde görülen klinik bulgulardan biri sarılıktır. Sarılık; cilt ve skleralarda bilirubin birikimini ifade etmek için kullanılır. Serum total bilirubin (TSB) seviyesinin 5 mg/dl'yi aşması durumunda klinik olarak sarılık görülmeye başlar. Yenidoğan sarılığı hayatın ilk haftası içerisindeki hastane başvuru ve tekrarlayan yatış nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Tüm yenidoğanların yaklaşık %60-80'nin bu durumdan etkilendiği bilinmektedir (Schwartz, Haberman, & Ruddy, 2011).

1.1 Bilirubin Metabolizması

Eritrositlerin yıkımı sonucu açığa çıkan hem molekülü, hem oksijenaz enzimi ile biliverdine dönüşür. Biliverdin biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüştürülür. Oluşan bilirubin lipofilik yapıya sahiptir ve hücre zaralarından kolaylıkla geçebilen indirekt bilirubin formundadır (Maisels & McDonagh, 2008). İndirekt bilirubin vücutta albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Burada yer alan üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi ile glukorink asite

¹ Doktor Öğretim Üyesi. Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ORCID: 0000-0001-8118-0477

² Profesör Doktor. Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ORCID: 0000-0002-3307-9531

konjuge edilerek suda çözünebilir ve safra ile atılabilir konjuge bilirubin (direkt bilirubin) haline getirilir. Safra ile bağırsaklara taşınan bilirubinin bir kısmı da β -glukuronidaz enzimi ile dekonjuge edilerek enterohepatik dolaşıma tekrar katılır. Enterohepatik dolaşıma girmeyen kısım ise kolonda bakteriyal enzim aktivitesi ile bilirubin son ürünlerine dönüştürülerek atılır (Watchko, 2018). Yenidoğan döneminde artan bilirubin seviyesi; artmış eritrosit yıkımı, hepatik konjugasyon kapasitesinin sınırlılığı ve enterohepatik dolaşımın artışı ile ilişkilidir (Maisels & McDonagh, 2008).

Yenidoğan sarılığı çoğu vakada fizyolojik sınırlarda kalırken bazı vakalarda kritik sınır aşılar ve kalıcı ve ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen seviyelere ulaşır. “Fizyolojik sarılık” terimi; genellikle doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde belirginleşen ve takip eden birkaç gün içerisinde zirve yaparak term bebeklerde ilk hafta içinde kendiliğinden gerileyen bilirubin seviyeleri için kullanılır. Ancak bir yenidoğanda bilirubin düzeylerinin birbirinden farklı olabilmesi sebebi ile fizyolojik sarılık olarak adlandırılmadan önce mutlaka doğum haftası, postnatal yaşı, bilirubin seviyesi ve ek risk faktörlerinin varlığına göre bilirubin nomogramındaki yeri değerlendirilmelidir. Buna karşın patolojik sarılık, yaşamın ilk günü içinde başlaması, TSB düzeylerinin hızlı artış göstermesi (TSB> 0.2 mg/dl/saat veya 5 mg/dl/gün artış), uzun sürmesi veya eşlik eden klinik bulguların bulunması ile karakterizedir. Sıklıkla altta yatan hemolitik hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar veya yapısal karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir (Watchko & Tiribelli, 2013). Tablo1 de hiperbilirubinemi nedenleri sunulmuştur.

Tablo 1. Yenidoğanda Hiperbilirubinemi Nedenleri (Sancı, 2020)

Patofizyolojik Mekanizma		Başlıca Nedenler	Klinik ve Laboratuvar Bulgular
Artmış bilirubin üretimi	Hemolitik Durumlar	• Rh uyumsuzluğu • ABO uyumsuzluğu • Minör kan grubu uyumsuzlukları • Eritrosit membran defektleri • Enzim eksiklikleri (G6PD) • Hemoglobinopatiler	↑ indirekt bilirubin, ↑ retikülosit, ↓ hemoglobin sıklıkla DAT (+)
	Non-hemolitik Durumlar	• Sefalhematom, ekimoz • Polisitemi • Artmış enterohepatik dolaşım, • Anne sütü sarılığı • Visseral kanamalar	↑ indirekt bilirubin, retikülosit Hemoglobin genellikle normal
Azalmış bilirubin konjugasyonu		• Fizyolojik sarılık • Crigler-Najjar Tip I-II • Lucey-Driscoll Sendromu • Gilbert sendromu • Hipotiroidi	↑ indirekt bilirubin KCFT normal
Yetersiz bilirubin atılımı	Obstrüktif Durumlar	• Biliyer atrezi • Koledok kisti • Safra tıkaçları	↑ direkt bilirubin, açık renk dışkı, koyu idrar
	Enfeksiyöz Durumlar	• Sepsis, • İdrar yolu enfeksiyonu • TORCH enfeksiyonları	Direkt hiperbilirubinemi, sistemik enfeksiyon bulguları
	Metabolik / Genetik Durumlar	• Alfa-1 antitripsin eksikliği • Galaktozemi, • Kistik fibrozis • Niemann-Pick • Wilson hastalığı	Persistan kolestaz, multisistem bulgular
	İlaç ilişkili Durumlar	• Parasetamol • Eritromisin • Kortikosteroidler • Tetrasiklinler • Sefalosporinler • Rifampisin	Klinik öykü ile ilişkili direkt bilirubin artışı

DAT: Direkt antiglobulin testi, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri

2.YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ

Yenidoğanda hiperbilirubinemiye sebep olan nedenlerden en sık görülenleri aşağıda sunulmuştur:

2.1.İzoimmünizasyon İlişkili Sarılıklar

İzoimmünizasyon ile ilişkili yenidoğan sarılıkları, annenin fetal eritrosit antijenlerine karşı geliştirdiği IgG sınıfı antikorların plasenta yoluyla fetüse geçmesi sonucu gelişen immün aracılı hemolitik hastalıklardır. Bu tablolar, yenidoğan döneminde erken başlangıçlı, hızlı yükselen indirekt hiperbilirubinemi ve değişen derecelerde hemolitik anemi ile karakterizedir. Patolojik sarılıklar arasında önemli bir yer tutar. En sık nedenler Rh alloimmünizasyonu ve ABO uyumsuzluğudur. Rh alloimmünizasyonu, Rh negatif annenin Rh pozitif fetusa karşı anti-D antikorları geliştirmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle daha ağır klinik seyirlidir. İntrauterin dönemde başlayabilen hemoliz, doğum sonrası dönemde ağır anemi, belirgin hiperbilirubinemi ve kernikterus riski ile ilişkilidir. Günümüzde anti-D immün globulin profilaksisi sayesinde sıklığı belirgin şekilde azalmıştır.

ABO uyumsuzluğu ise kan grubu O olan annelerin A veya B grubu bebeklerinde görülür. Klinik olarak Rh uyumsuzluğuna kıyasla daha hafif seyirli olmakla birlikte, yaşamın ilk 24 saati içinde başlayan sarılık ve hızlı bilirubin artışı ile dikkat çeker. Anemi genellikle hafif düzeydedir ve çoğu olguda destek tedavisi yeterlidir. Daha nadir olarak Kell, Duffy ve Kidd gibi minör kan grubu antijenlerine karşı gelişen izoimmünizasyon tabloları görülebilir. Özellikle Kell antijenine karşı oluşan antikorlar, hemolize ek olarak eritropoezin baskılanmasına neden olarak ağır anemiye yol açabilir.

Tanıda direkt antiglobulin testi (DAT) önemli olmakla birlikte, özellikle ABO uyumsuzluğunda DAT negatif olabileceği

unutulmamalıdır. Klinik bulgular, serum bilirubin düzeyleri, hemoglobin ve retikülosit sayısı birlikte değerlendirilmelidir. Tedavide yakın bilirubin izlemi, erken fototerapi ve seçilmiş olgularda intravenöz immünglobulin (IVIG) veya kan değişimi uygulanması kernikterus gelişiminin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.2. Eritrosit Enzim Defektleri İlişkili Sarılıklar

En sık görülen eritrosit enzim defekti glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir. Pentoz fosfat yolağında görev alan G6PD, birçok hücre için kritik öneme sahip olan NADP'nin NADPH'ye dönüştürülmesinde görev almaktadır. NADPH ise hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasını sağlamaktadır. G6PD eksikliği, X'e bağlı kalıtsal bir hastalıktır. G6PD'nin eksikliğinden kaçınılmaz olarak eritrositler de etkilenmektedir. Eritrositlerin mitokondrisi olmadığından pentoz fosfat yolu NADPH sağlamak için tek seçenektir, bu nedenle oksidatif hasara karşı savunma G6PD'ye bağlı olarak gerçekleşmektedir (Babacan, Şenol, & Bahçeci, 2022). G6PD eksikliğinde en sık görülen klinik bulgular; yenidoğan sarılığı ve aralıklı olarak görülen akut hemolitik anemi ataklarıdır (Cappellini & Fiorelli, 2008). G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık kan grubu uyumsuzluklarının aksine ilk 24 saatten sonra gelişmektedir. Şüphe duyulan olgularda tanı, serum G6PD aktivitesi ve DNA analizi ile G6PD mutasyonun gösterilmesi sonucu konulabilir. Şiddetli hemoliz durumlarında serum G6PD aktivitesinin yanlış yüksek tespit edilerek tanının atlanmasına sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (Sancı, 2020).

2.3 Anne Sütü İlişkili Sarılıklar

İlk kez 1963 yılında yalnızca anne sütü alan bebeklerde üç haftaya kadar uzayan sarılık olduğunun fark edilmesi ile tanımlanmış klinik bir tablodur (Arias, Gartner, Seifter, &

Furman, 1964). Ülkemizde görülme sıklığının yaklaşık %25 olduğu öngörülmektedir. Anne sütü ilişkili sarılık temel olarak ikiye ayrılır (Sancı, 2020). Anne sütü ile yetersiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan sarılık erken tip olarak adlandırılır. Sıklıkla postnatal birinci haftada ortaya çıkan, uygunsuz emzirme yöntemleri, anne bebek uyumunun yetersiz oluşu gibi nedenlere bağlı olarak görülür. Aktif olarak beslenmeyen bebeğin mekonyum çıkışının yavaşlaması ve bu duruma sekonder bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunda artışı ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (Tuzun, Kumral, Duman & Özkan, 2013). Geç tip anne sütü sarılığı ise postnatal 96. saatten sonra başlayıp 1-3 aya kadar uzayabilmektedir. Genellikle ikinci hafta civarında 10 mg/dl'ye varan bilirubin yükseklikleri tespit edilirken birkaç hafta sonrasında normal aralığa inmektedir. Nadiren kan değişimi gerektirecek düzeylerde yükseklikler de saptanabilmektedir. Anne sütü ilişkili uzamış sarılığın oluşumuna dair birçok farklı teori ortaya atılmıştır. Günümüzde en geçerli mekanizmalar ise anne sütünde hepatik glukronil transferaz enzimini inhibe eden ajanların varlığı, bilirubinin konjugasyon ve metabolizmasını engelleyen serbest yağ asitlerinin varlığı, yüksek bilirubin glukronidaz enzimini içermesi ve bilirubin içeren enterohepatik siklusun artışı sonucu ortaya çıkmasıdır (Preer, Philipp, & Edition, 2011). Her ne kadar sık görülse ve selim seyirli olsa da tanının konulabilmesi diğer nedenlerin dışlanabilmesine bağlıdır ve tedavide anne sütünün kesilmesinin yeri yoktur (Bratton, Cantu, & Stern, 2025).

2.4. Karaciğerin Bilirubin Metabolizması ile İlişkili Sarılıklar

Crigler-Najjar Sendromu Tip1: Bilirubinin hepatik konjugasyonundan sorumlu olan UDPGT enzim aktivitesinin tam yokluğu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtım gösteren nonhemalotik bir indirekt hiperbilirubinemi nedenidir. Yaşamın

ilk günlerinden itibaren serum indirekt bilirubin seviyeleri çok yüksektir ve çoğunlukla fototerapi ile kontrol altına alınamamaktadır. Olgular yakın takip ile kernikterustan korunmaya çalışmalıdır. Kan değişimi ya da karaciğer nakli tedavi seçenekleri arasındadır.

Crigler-Najjar Sendromu Tip 2: UDPGT enzim aktivitesinde azalma ile giden Tip1' e göre daha hafif seyirli kalıtsal bir hastalıktır. Olgularda genelde indirekt hiperbilirubinemi persistan bir seyir göstermekle beraber, dalgalanmalar gösterebilmektedir. Enfeksiyon, açlık ya da stres durumlarında artış görülebilmektedir. Tedavide nadiren kan değişimi gerekir, kısmi enzim aktivitesi mevcut olduğu için fenobarbitalin enzim indüksiyon etkisinden yararlanılarak bilirubin seviyeleri kontrol altında tutulabilmektedir.

2.5. Yetersiz Bilirubin Atılımı ile İlişkili Sarılıklar

Bilier Atrezi: Safra yollarının progresif obliterasyonu ile karakterize, nadir görülen fakat ciddi seyirli ve erken tanı konması gereken kolestatik karaciğer hastalığıdır. Olgularda erken dönemde başlayan direkt hiperbilirubinemi, akolik gayta ve koyu renkli idrar görülür. Hastalığın etiyojisi net değildir. Etkilenen olgulara erken tanı konması hayati öneme sahiptir, ilk iki aylık süreçte Kasai operasyonu ile uzun dönem karaciğer fonksiyonları korunabilmektedir.

3.BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Uygun zamanda tespit edilerek tedavi edilmeyen yüksek bilirubin düzeylerine sahip olgularda ilk hafta içerisinde bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini tanımlayan “akut bilirubin ensefalopatisi (ABE)” tablosu gelişirken, ilerleyen süreçte bilirubin toksisitesinin kalıcı ve kronik sekellerini tanımlayan “kernikterus” tablosu gelişebilmektedir (AAP, 2004).

Yenidoğanların sarılık açısından değerlendirilmesi yapılırken öncelikle bu açıdan risk altında olan bebekleri belirleyebilmek, takipte bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek ve nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmak amaçlanmalıdır (Bhutani, 2005; Davidson & Thilo, 2003; TND, 2022).

Yenidoğan sarılığı, artan tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere karşın halen küresel bir sorun olmaya devam etmektedir. Beş yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında ilk 20 neden arasında sayılmakta ve Birleşmiş Milletlerin “Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri” arasında yer almaktadır (Olusanya, Kaplan, Hansen, & Health, 2018).

Lipofilik özelliğe sahip olan unkonjuge bilirubin, kan-beyin bariyerini geçebilmekte; özellikle bazal ganglionlar, serebellumda dentat nukleuslar ve kohlear nukleuslarda hasara yol açabilmektedir. Bu hasarın başladığı bilirubin seviyesi net olarak bilinmemektedir. Ancak nörotoksik etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında düşük doğum haftası, asfiksi ve travma gibi kan beyin bariyerini bozan durumlar, hipoalbüminemi, hipoglisemi ve enfeksiyon gibi bilirubin-albümin bağlanmasını etkileyen durumlar sayılabilir (AAP, 2004). Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) ifadesi, bilirubin toksitesi sonucu gelişen nörolojik klinik bulguları tanımlamaktadır. BIND hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan, akut bilirubin ensefalopatisine ve kronik dönem sekellerine varan farklı klinik durumları içermektedir.

3.1.Akut Bilirubin Ensefolapatisi

Akut bilirubin ensefolapatisi üç farklı evreyi içerir. İlk günlerde etkilenen olgular özgün olmayan bulgular göstermektedir; bebekler hipotoniktirler ve emme aktiviteleri azalmıştır. İlerleyen günlerde tedavi edilmezlerse; hipertoni, laterji, tiz sesli ağlama ve ateş görülebilir. Ateş santral tutulumun

bir parçası olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca bu dönemde opistotonus ve retrokollis postürü gelişebilir. İleri fazda ise; apne, stupor, koma, konvülziyon ve hatta ölüm olabilir. Hayatta kalan olgular birinci haftanın sonunda hipertoninin gerilemesine bağlı olarak görece iyileşiyor izlenimi verseler de yaklaşık altıncı haftada kronik etikelenimin karakteristik bulguları görülmeye başlar. (Tablo2)

Tablo2: Akut Bilirubin Ensefolapatisi Evreleri

Evre	Majör Klinik Bulgular
İlk Faz	Hafif stupor (letarjik, uykulu) Hafif hipotoni, hareket azlığı veya hareketsizlik Emmede azalma
Orta Faz	Orta derecede stupor, irritabilite Retrokollis–opistotonus görülebilir Beslenme bozulmuştur Tiz sesli ağlama belirgindir Ateş eşlik edebilir
İleri Faz	Derin stupor/koma Apne Emme yoktur; tiz, sürekli ve keskin ağlama Konvülziyonlar görülebilir

3.2.Kernikterus

Hiperbilirubineminin sebep olduğu nörolojik disfonksiyonun kronik ve kalıcı seklillerini tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Kernikterus ilk bir yıl içinde ortaya çıkar ve etkilenen olguların beslenmeleri hipoaktifdir, hipotoniktirler ve motor gelişimleri yaşıtlarına göre geridir. Kernikterusta klasik

sekel tetradı tanımlanmıştır; ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensorinoral işitme kaybı varlığı, bakış anormallikleri ve diş minesi hipoplazisi bu bulgulardandır. Mental retardasyon daha az olguda görülürken bazen tek bulgu sensörinöral işitme kaybı olabilir (Volpe, 2001).

4. SARILIKLI YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm yenidoğanlar doğum sonrasında hastaneden taburcu edilmeden önce mutlaka ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından dikkatle değerlendirilmelidir. (Tablo3) Risk faktörü olan yenidoğanlar belirlenerek kontrol tarihleri netleştirilmeli ve aileler bilgilendirilmelidir. Sarılıktan koruma amacı ile birincil koruma önlemlerin alınması; gereksiz tedavi ile oluşabilecek anne-bebek ayrılıkları, ebeveyn kaygısı ve maliyet yükünün önüne geçebilecek etkili bir yöntemdir (TND, 2014). Bu amaçla etkin ve yeterli beslenmenin doğumdan hemen sonra başlayarak sürdürülmesi çok önemlidir. Yenidoğan sarılıklarının takip ve tedavi protokolleri ile ilişkili bir çok uluslararası ve bölgesel rehberler yer almaktadır. Rehberlerin genel amacı; hiperbilirubinemiye sekonder komplikasyonların önüne geçmek olmakla beraber uygulamalar arası farklılıklar olabilmektedir (Zhang et al., 2021). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)’nin 2022 yılında ve ülkemizde Türk Neonetoloji Derneği (TND)’nin 2023 yılında yayınlamış olduğu rehberler mevcuttur. Bu rehberler ışığında hangi yenidoğanlarda bilirubin ölçümü yapılacağına risk faktörleri varlığı ve ek nörotoksisite risk faktörleri (albümin <3mg/dl, sepsis, son 24 saatte ciddi klinik bozukluk) varlığına göre karar verilmelidir (Kemper et al., 2022; Fettah, 2021). Sarılık varlığında gözle değerlendirme yanıltıcı olacağından, transkutan bilirubin (TcB) ya da TSB bakılması tercih edilmelidir. TcB ölçümü non invaziv ve pratik olmasına karşın serum bilirubin düzeyi 12 mg/dl üzerinde olduğunda ya da fototerapi alan olgularda TSB ile koreleasyon gücünün düşeceği akılda

tutulmalıdır (Candel-Pau, Maya-Enero, Garcia-Garcia, Duran-Jordà, & López-Vílchez, 2024).

Tablo3. Ciddi Hiperbilirubinemi Risk Faktörleri (TND, 2022; AAP, 2004)

Risk Faktörü Grubu	Risk Faktörleri
Gestasyonel ve Postnatal Faktörler	• Gestasyonel yaşı <40 hafta olması (gebelik haftası azaldıkça risk artar) • Sarılığın yaşamın ilk 24 saati içinde ortaya çıkması • Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeyinin fototerapi sınırına yakın olması
Bilirubin Düzeyi ve Artış Hızı	• TSB veya TcB düzeyinde hızlı artış – İlk 24 saatte >0.3 mg/dL/saat – Sonraki günlerde >0.2 mg/dL/saat • Hemoliz varlığı veya hemolizi düşündüren laboratuvar bulguları
Tedavi ve Aile Öyküsü	• Taburculuk öncesi fototerapi uygulanmış olması • Anne, baba veya kardeşte fototerapi ya da kan değişimi öyküsü • Asya kökenli olmak • G6PD eksikliği gibi kalıtsal eritrosit hastalıklarını düşündüren aile öyküsü
Beslenme ve Doğum Travması	• Yalnızca anne sütü ile yetersiz beslenme • Sefal hematoma veya yaygın ekimoz varlığı
Eşlik Eden Klinik Durumlar	• Down sendromu • Diyabetik anne bebeği ve makrozomi

TSB: Total Serum Bilirubin, TcB: Transkutan Bilirubin

*Tablo, AAP ve TND hiperbilirubinemi rehberleri esas alınarak düzenlenmiştir.

İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık aksi ispat edilene kadar patolojik kabul edilir. TSB düzeyleri ölçülerek yenidoğanlar hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler açısından değerlendirilmelidir. TSB düzeyleri bebeğin yaşına göre bilirubin

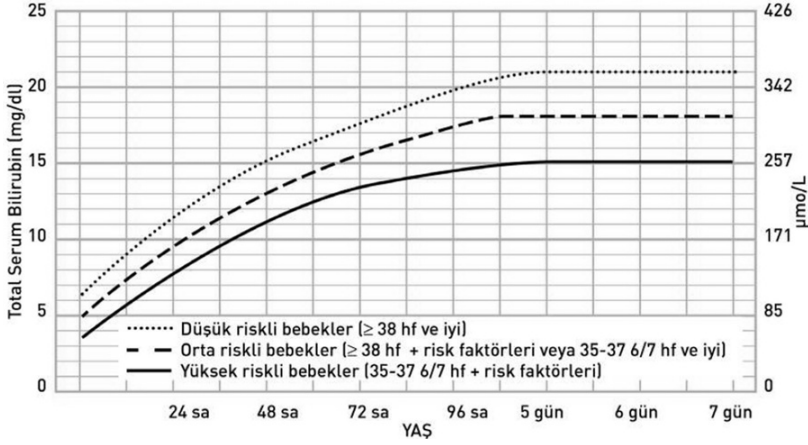
nomogramında yorumlanmalıdır. Tedavi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi gelişen, TSB düzeyinde persantil atlayan ve öykü ya da fizik muayenede sarılığı açıklayacak bir neden olmayan olgular ayrıntılı laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir;

- Anne ve bebek kan gruplarının belirlenmesi, DAT
- Hemogram, periferik yayma ve retikulosit sayımı
- G6PD enzim düzeyi
- Belirgin kilo kaybı varsa serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan değişimi planlanıyorsa albümin düzeyi
- Uzamış sarılık durumunda ek olarak; tam idrar tetkiki/kültürü, C-reaktif protein, tiroid fonksiyon testleri, idrarda redüktan madde, direkt bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri yapılmalıdır.

5.TEDAVİ

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği yüksek olması nedeni ile fototerapi (FT) ilk tedavi seçeneğidir. FT; bilirubini ciltte zararsız formdaki metabolitlerine parçalayarak atılmasını sağlamaktır. FT'ye ne zaman başlanacağına bebeğin postnatal yaşı ve risk faktörlerine göre değerlendirilerek karar verilmelidir. (Şekil1) Serum albümin düzeyinin <3 gr/dl oluşu; serum serbest bilirubin miktarında artış ve nörotoksik etkilenimi kolaylaştıracağından risk faktörü olarak sayılmaktadır. Konvansiyonel fototerapide; $6-12 \text{ microW/ cm}^2$ /nm, yoğun fototerapide; 30 microW/ cm^2 /nm irradyasyon sağlanmaktadır. Fototerapi başlanan olgularda saate $0,5 \text{ mg/dl}$ ve üzerinde düşüş olması fototerapinin etkin olduğunu gösterir. FT kesilme zamanı ile ilgili kesin bir öneri olmamakla beraber TSB düzeyinin FT sınırının $2-3 \text{ mg/dl}$ altına düşmesi önerilmektedir. Rebound bilirubin artışının kontrol edilmesi, 38 haftanın altında

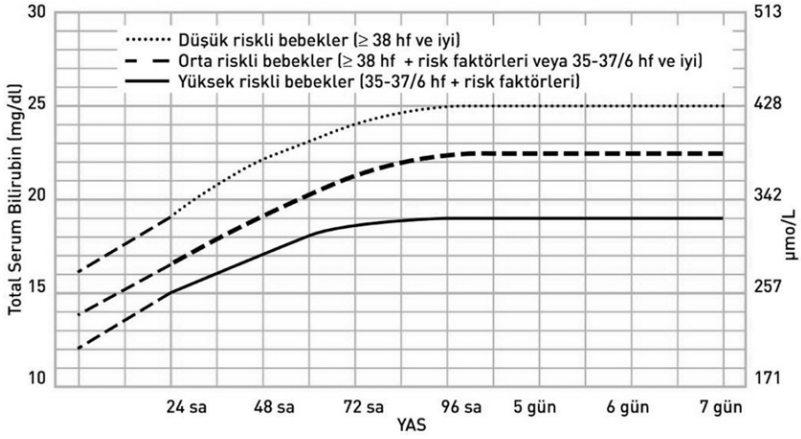
doğum ve hemolizle beraber giden DAT pozitifliği olan olgularda önerilmektedir (Derneği, 2014).



Şekil1: 35 hafta üzeri yenidoğanlarda fototerapi sınırları. Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, son 24 saatte klinik instabilite, sepsis, albümin < 3 gr/dl. (TND, 2022; AAP, 2004) *
*Şekil, AAP ve TND hiperbilirubinemi rehberleri esas alınarak düzenlenmiştir.

Fototerapi uygulanan olgularda retinal hasar riski nedeni ile göz bandı ile göz kapama uygulanmalıdır. Trombositopeni, ciltte eritematöz döküntü, insensible sıvı kaybında artış ve gayta kıvamında cıvıklaşma gibi geçici ve akut etkileri olabilmektedir.

Serum bilirubin düzeyinin, yoğun fototerapi ve uygun olgularda IVIG tedavisine rağmen yükselme eğiliminde olması durumunda bilirubinin mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağlayan kan değişimi uygulanabilir. Kan değişim kararı bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksisitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında verilir. (Şekil2).



Şekil2: 35 hafta üzeri yenidoğanlarda kan değişim sınırları. Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, son 24 saatte klinik instabilite, sepsis, albümin < 3 gr/dl (TND, 2022; AAP, 2004)*

*Şekil, AAP ve TND hiperbilirubinemi rehberleri esas alınarak düzenlenmiştir.

Kan değişimine bağlı olarak ciddi komplikasyonlar yaşanabilmektedir. Bunlar arasında; metabolik bozukluklar (hipokalsemi, hiperkalemi, asidoz), apne, bradikardi, trombositopeni, sepsis ve nadir olarak ölüm gerçekleşebilmektedir.

Sonuç olarak kernikterus nadir olmasına rağmen halen görülmeye devam etmekte ve serebral palsinin önlenabilir bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken taburculuk eğilimlerinin yaygınlaşması ve anne-bebek uyumu gerçekleşmeden hastaneden ayrılışlar olması yenidoğan sarılıklarında artış ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle tüm yenidoğanlar taburculuk öncesi hiperbilirubinemi riski açısından değerlendirilerek, kontrol randevuları belirlenmelidir. Güncel rehberlere uyumun artırılması ve tedavi olanaklarına ulaşımın kolaylaştırılması ile kernikterus vakalarının azalacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Arias, I. M., Gartner, L. M., Seifter, S., & Furman, M. J. T. J. o. c. i. (1964). Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (alpha), 20 (beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *43*(11), 2037-2047.
- Babacan, A., Şenol, F. F., & Bahçeci, İ. J. V. T. D. (2022). Yenidoğan sarılığında G6PD eksikliği. *29*(4), 416-420.
- Bhutani, V. K. J. T. I. J. o. P. (2005). Kernicterus as a 'never-event': A newborn safety standard? , *72*(1), 53-56.
- Bratton, S., Cantu, R. M., & Stern, M. (2025). Breast Milk Jaundice. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rebecca Cantu declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Mitchell Stern declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
- Candel-Pau, J., Maya-Enero, S., Garcia-Garcia, J., Duran-Jordà, X., & López-Vílchez, M. (2024). Transcutaneous bilirubin reliability during and after phototherapy depending on skin color. *Eur J Pediatr*, *183*(7), 2819-2830. doi:10.1007/s00431-024-05516-4
- Cappellini, M. D., & Fiorelli, G. J. T. I. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *371*(9606), 64-74.
- Davidson, L., & Thilo, E. H. J. N. (2003). How to Make Kernicterus a "Never Event". *4*(11), e308-e314.
- TND, (Türk Neonatoloji Derneği) (2022). Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi.
- TND, (Türk Neonatoloji Derneği) (2014). Yenidoğan Sarılıklarına Yaklaşım.

- Watchko, J. F., (2018). Hyperbilirubinemia. In J. S. Gleason CA (Ed.), *Avery's Diseases of the Newborn* (11th ed., pp. 610-624). Philadelphia: Elsevier.
- Volpe, J. (2001). Neurology of the newborn. *1*(187), 25-28.
- Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., . . . Russell, T. L. (2022). Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, *150*(3). doi:10.1542/peds.2022-058859
- Maisels, M. J., & McDonagh, A. F. J. N. E. J. o. M. (2008). Phototherapy for neonatal jaundice. *358*(9), 920-928.
- Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. (2004). *Pediatrics*, *114*(1), 297-316. doi:10.1542/peds.114.1.297
- Fettah, N. D. (2021). Yenidoğan sarılığı. In A. Z (Ed.), *Pediatric* (pp. 253–256). Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Olusanya, B. O., Kaplan, M., Hansen, T. W. J. T. L. C., & Health, A. (2018). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *2*(8), 610-620.
- AAP (The American Academy of Pediatrics) (2004). Clinical practice guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *114*, 297-316.
- AAP (The American Academy of Pediatrics) (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *114*(1), 297-316.
- Preer, G. L., Philipp, B. L. J. A. o. D. i. C.-F., & Edition, N. (2011). Understanding and managing breast milk jaundice. *96*(6), F461-F466.
- Schwartz, H. P., Haberman, B. E., & Ruddy, R. M. (2011). Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care*, *27*(9), 884-889. doi:10.1097/PEC.0b013e31822c9b4c

- Sancı, Ü. (2020). Sarılık. In Y. M (Ed.), *Pediatric* (Vol. Yenidoğan Hastalıkları pp. 1060-1080). Ankara Güneş Tıp Kitabevleri.
- Tuzun, F., Kumral, A., Duman, N., Ozkan, H. J. J. o. p. g., & nutrition. (2013). Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *56*(3), 328-332.
- Sancı, Ü. (2020). Yenidoğan sarılığı. In Hasanoğlu E (Ed.), *Temel Pediatric* (Vol. 2, pp. 1060–1080.). İstanbul Türkiye Milli Pediatric Derneği.
- Watchko, J. F., & Tiribelli, C. (2013). Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*, *369*(21), 2021-2030. doi:10.1056/NEJMr1308124
- Zhang, M., Tang, J., He, Y., Li, W., Chen, Z., Xiong, T., . . . Mu, D. (2021). Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *BMJ Open*, *11*(1), e040182. doi:10.1136/bmjopen-2020-040182

İRİSİN IN ISCHEMIA–REPERFUSION INJURY: REDOX REGULATION, MITOCHONDRIAL PROTECTION AND ORGAN-SPECIFIC EXPERIMENTAL MODELS

İrem ARSLANTÜRK¹

Muhammet Volkan BÜLBÜL²

1. INTRODUCTION

Ischemia–reperfusion (I/R) injury describes the paradoxical situation in which the restoration of blood flow, although indispensable for tissue survival, can aggravate damage that was initially caused by the transient lack of perfusion (Kalogeris et al., 2012; Hausenloy & Yellon, 2013). Clinically, ischemia–reperfusion mechanisms are implicated in a wide spectrum of conditions, ranging from acute myocardial infarction and ischemic stroke to renal and intestinal ischemia, and they also influence graft function after solid-organ transplantation (Granger & Kvietys, 2015; Turer & Hill, 2010).

The ischemic phase is characterized by a rapid loss of adenosine triphosphate (ATP) due to the unavailability of oxygen and

¹ 0009-0006-6268-8594 Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D, iarslanturk@agri.edu.tr

² 0000-0003-1526-2065 Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D, mvbulbul@agri.edu.tr

nutrients, which consequently leads to the decay of oxidative phosphorylation, the build up of acids within cells, and the disbalance of ions across cell membranes (Kalogeris et al., 2012). These alterations render cells highly vulnerable to injury upon reperfusion. The reperfusion phase, although essential for tissue survival, introduces a sudden influx of oxygen that overwhelms compromised mitochondrial and antioxidant systems, leading to excessive generation of reactive oxygen species (ROS) (Murphy & Steenbergen, 2008; Chen et al., 2020).

The oxidative stress and inflammation processes have been acknowledged for a long time as the main causes of the injury due to I/R, but still, more and more proofs bring forward the role of general metabolic and hormonal factors in determining the reactions of the tissues to the ischemic stress (Pedersen & Febbraio, 2012). Myokines that come from skeletal muscle function as hormonal signals that synchronize the adaptation of the body as a whole to metabolic and oxidative challenges. Irisin is one of the myokines that have drawn the most attention because of its capability to influence the redox balance, the state of the mitochondria, the communication of the inflammatory process, and the pathways of the cell's survival (Boström et al., 2012; Jedrychowski et al., 2015).

The present chapter is focused on the following issues: (i) providing a summary of the biochemical and molecular underpinning of I/R injury, (ii) detailing the biological features and signaling pathways of irisin, (iii) documenting the most

recent findings regarding irisin in experimental I/R models and (iv) pointing out those organs and mechanisms that are not fully explored but have great translational potential.

2. PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHEMIA REPERFUSION INJURY

2.1 Oxidative stress and redox imbalance

The oxidative stress is considered a significant hallmark of I/R injury and specifically involves the initiation of a process during the early phase of reperfusion (Kalogeris et al., 2012). Reoxygenation of ischemic tissue causes quick reactivation of the mitochondrial electron transport chain, especially at complexes I and III, which in turn leads to electron leakage and production of superoxide anions in excess (Murphy & Steenbergen, 2008; Chouchani et al., 2014).

In the body, the antioxidant systems that are produced by the body itself superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) are responsible for keeping the balance of redox reactions under normal conditions. But, in events such as I/R injury, these systems are often either incapacitated or their activity is greatly reduced resulting in the generation of ROS and other reactive substances (Granger & Kvietys, 2015). The process of lipid peroxidation produces toxic aldehydes like malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE), which in turn enhance cellular damage through the

modification of proteins, lipids, and nucleic acids (Ayala et al., 2014). Thus, in ischemia–reperfusion injury, oxidative stress should not be viewed only as excessive ROS production but as a failure of the integrated redox network that normally couples antioxidant enzymes, mitochondrial quality control, and membrane repair.

2.2 Mitochondrial dysfunction

Role of mitochondria in initiating I/R injury is central since they serve as both primary targets and major sources of ROS (Murphy & Steenbergen, 2008). The lack of blood supply causes a decrease in the potential of mitochondria, disables the process of oxidative phosphorylation, and leads to the accumulation of calcium ions in the mitochondrial matrix (Ong et al., 2015). The disturbances caused by reperfusion, in this case, promote the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), which results in the loss of membrane potential and consequently ATP depletion as well as the discharge of pro-apoptotic agents like cytochrome c (Halestrap et al., 2004; Ong et al., 2015).

In addition, dysregulation of mitochondrial Dynamics including excessive fission, impaired fusion, and defective mitophagy contributes to the accumulation of dysfunctional mitochondria and exacerbates cellular injury during I/R (Bravo-San Pedro et al., 2017; Dorn, 2019).

2.3 Inflammation and nitrosative stress

The inflamed state of the tissue is caused by reperfusion, which the fastest way to activate the inflammatory signaling cascades; this is mainly through nuclear factor- κ B (NF- κ B) (Lawrence, 2009). The activation of NF- κ B leads to the transcriptional upregulation of pro-inflammatory cytokines, among which are tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 β (IL-1 β), and these cytokines, in turn, support leukocyte recruitment, endothelial activation, and microvascular dysfunction (Frangogiannis, 2014).

At the same time, the induction of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzyme results in the generation of large amounts of nitric oxide (NO). In the superoxide's presence, NO undergoes a reaction to produce peroxynitrite, which is a strong reactive nitrogen species that eventually results in the processes of lipid oxidation, protein nitration, and mitochondrial destruction (Pacher et al., 2007; Radi, 2018).

2.4 Calcium overload and cell death pathways

Another important factor that contributes to I/R cell death is the accumulation of calcium inside the cells. Ischemia disrupts the balance of calcium in the cells, and during reperfusion the influx of calcium through the sarcolemma and mitochondria is further increased (Orrenius et al., 2003). An increase in calcium levels inside the cell leads to the activation of calpains, phospholipases, and endonucleases, consequently facilitating the apoptosis and necrosis both as cell death mechanisms (Orrenius et al., 2015).

3. IRISIN: BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND SIGNALING PATHWAYS

3.1 Biosynthesis and regulation of irisin

Irisin is released into the circulation after proteolytic shedding of the transmembrane precursor protein FNDC5, which is transcriptionally regulated by the PGC-1 α pathway in skeletal muscle. The regulation of PPAR γ activity is mediated through PGC-1 α , a major activator of mitochondrial biogenesis and cell energy metabolism (Boström et al., 2012). Irisin secretion and FNDC5 expression get highly boosted by physiological stimuli like vigorous physical activities, exposure to cold conditions, lack of oxygen, and stress on metabolism (Pedersen & Febbraio, 2012; Wrann et al., 2013). The characteristics mentioned above indicate that irisin performs the role of a metabolic regulator having a dual function, i.e., one for energy metabolism and the other for stress resistance, and it does so through the endocrine system.

3.2 Tissue distribution and cellular targets

Initially, irisin attracted attention as a muscle-derived factor, but subsequent work has revealed that its expression is not restricted to skeletal muscle; cardiomyocytes, neurons, renal tubular cells and endothelial cells also respond to or produce irisin under metabolic and stress conditions (Mahgoub et al., 2018). Irisin decreases oxidative stress in endothelial cells in part by enhancing nitric oxide bioavailability (Zhu et al., 2015). Irisin modulated neuronal survival, synaptic plasticity, and glial activation within

the central nervous system (Wrann et al., 2013; Lourenco et al., 2019).

3.3 Major signaling pathways

Irisin, at the molecular level, triggers multiple cytoprotective signaling cascades that are relevant to the injury caused by I/R. Increased mitochondrial biogenesis and energy efficiency are the results of the AMPK–PGC-1 α axis stimulation (Li et al., 2019). Irisin has furthermore the ability to activate the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway, which leads to an increase in the production of antioxidant enzymes like heme oxygenase-1 (HO-1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1 (NQO1) through transcription (Wang et al., 2017).

Moreover, irisin is responsible for the modulation of the PI3K/Akt and MAPK pathways which ultimately results in lowering apoptosis and increasing cell survival during oxidative stress (Wang et al., 2018).

3.4 Crosstalk with other myokines and adipokines

Irisin, however, does not act alone as its activity is part of a larger endocrine network where multiple myokines and adipokines together take charge of regulating inflammation, energy metabolism, oxidative balance, and tissue repair (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012).

The overall response to metabolic or ischemic stress is usually not a single “dominant” mediator but a combination of circulating

signals released from skeletal muscle, adipose tissue, immune cells, and endothelium. Irisin, in this case, can be viewed as a metabolic–redox integrator whose actions may be either enhanced or reduced, depending on the cytokines and adipose derived hormones present at the same time (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012).

Irisin has a functional association with adiponectin which is an adipokine that is usually linked to better insulin sensitivity, anti-inflammatory effects, and protection of blood vessels. In the case of metabolic stress where the previously mentioned factors might have a negative impact on cellular redox and thus, irisin could be effective in its action by improving the mitochondrial efficiency and cellular stress responses, working along with the protective mechanisms of the adiponectin like, which might, therefore, lead to the formation of a less harmful reperfusion phenotype. On the other hand, myostatin, which is a negative regulator of muscle mass and an indicator of catabolic signaling, may suggest a systemic state that is less conducive to repair and regeneration. In such a scenario, the actions of irisin as a tissue protector may be partially limited by a procatabolic endocrine background, hence the importance of interpreting the effects of irisin in the wider myokine-adipokine context.

This network view from a translational angle implies that the host's metabolic condition (e.g., obesity, insulin resistance, sarcopenia) and inflammatory profile at baseline should be taken into account when planning irisin based therapeutic interventions

in I/R injury, since they define the “signal landscape” in which the hormone operates and thus the interventions will be most effective (Pedersen & Febbraio, 2012; Pedersen & Hojman, 2012). Consequently, the future mechanistic studies must not only focus on single mediator but also consider multimarker endocrine panels (selected myokines/adipokines + redox/inflammation endpoints) in their design in order to explain the variability of I/R outcomes and therapeutic responses better.

4. IRISIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA REPERFUSION MODELS

4.1 Myocardial ischemia reperfusion

Myocardial I/R injury is the most widely studied animal model that has been used to assess the effects of irisin, primarily because of its strong clinical relevance in acute myocardial infarction and cardiac surgery. In vivo studies in rodents have repeatedly shown that the administration of exogenous irisin not only leads to significant infarct size reduction but also decreases oxidative stress, maintains the overall health of mitochondria, and inhibits the process of apoptosis in cardiomyocytes (Wang et al., 2017; Zhang et al., 2018).

Irisin at the molecular level has been associated with the activation of antioxidant pathways that protect the heart, such as increasing the levels of superoxide dismutase and glutathione-dependent enzymes and reducing the markers of lipid peroxidation. In the literature, irisin provides protection against

ischemia-reperfusion (I/R) induced cardiac injury. In an I/R model of mutilated mouse hearts, irisin reduced myocardial infarction size and improved left ventricular function. The effect of irisin on I/R cardiac injury is related to the increased activity of mitochondrial SOD2, which reduces I/R-induced oxidative stress (Mladenov et al., 2023). Apart from this, irisin also enhances the mitochondrial membrane potential and restricts the opening of the mitochondrial permeability transition pore, which, in turn, helps to maintain ATP production during reperfusion (Wang et al., 2021). In addition to this, the anti-apoptotic effect is supported by the modulation of the Bax/Bcl-2 ratios and the decrease in caspase-3 activation, which indicates the coordinated regulation of both intrinsic apoptotic pathways and mitochondrial stability (Ma et al., 2025). All these findings bring forward the position of the heart as a well characterized reference organ for elucidating the mechanism of irisin mediated protection in the case of I/R injury. Across multiple rodent models, exogenous irisin consistently limits myocardial infarct size and preserves pump function. Mechanistically, these benefits have been associated with higher mitochondrial SOD2 activity, better maintenance of membrane potential, and reduced activation of intrinsic apoptotic pathways.

4.2 Renal ischemia reperfusion

Renal I/R injury has become one of the principle factors for acute kidney injury and is marked by the destruction of tubular

epithelium, the generation of reactive oxygen species, disturbances in the microcirculation, and the presence of inflammatory cells. Irisin, in experiments with renal I/R models, has been found to alleviate necrosis of tubules, arrest the increment of oxidative stress markers like malondialdehyde, and favour the recovery of functional parameters including serum creatinine and blood urea nitrogen levels (Liu et al., 2020). Among irisin's protective effects on kidney tissue is its ability to inhibit ER stress, thereby blocking the inflammatory cascades triggered by this stress. This study confirms that irisin activates antioxidant defense elements such as UCP2 and GPX4 in kidney tissue, while also maintaining tubular integrity by suppressing pro-inflammatory signals via the p53 pathway. This multifaceted mechanistic approach allows irisin to be evaluated as a potential therapeutic agent in the treatment of renal IRI (Momenzadeh et al., 2022).

4.3 Cerebral ischemia reperfusion

Evidence concerning the role of irisin in cerebral I/R is still quite limited when compared to cardiac and renal models. The present experimental studies indicate that ischemia induced irisin treatment leads to the reduction of infarct volume, decreasing oxidative damage, and improving the neurological outcomes through the attenuation of neuroinflammation (Liu et al., 2020; Peng et al., 2020). Irisin supports neuronal survival and function by increasing BDNF (brain-derived neurotrophic factor) levels,

particularly in the hippocampus, a region of the brain critical for learning and memory. This protective role is reinforced by the activation of important signaling pathways such as STAT3, AKT, and ERK1/2 (Pignataro et al., 2021). The fact that the neuronal tissue has poor regeneration and oxidative stress is the main factor in secondary brain injury, makes the research on irisin in cerebral I/R area very important but still quite undeveloped.

4.4 Intestinal ischemia reperfusion

Intestinal I/R injury is the main trigger for systemic inflammation and one of the major factors of the multiple organ dysfunction syndrome (MOF) with the intestinal mucosa being the most affected. The intestine owes its high susceptibility to ischemia to its high metabolic activity and continuous blood flow dependence. Though the clinical significance is quite high, irisin related studies in the intestinal I/R models are virtually non-existent (Granger & Kvietys, 2015). The potential interplay between irisin and the integrity of the gut barrier, including the regulation of tight junction proteins like occludin and claudins, is still a subject of exploration (Wang et al., 2025). Besides, the gut is a primary contributor of inflammatory mediators and endotoxins derived from the gut during I/R injury (Deng et al., 2022). Consequently, the impact of irisin on oxidative stress, epithelial permeability, and immune activation in intestinal tissue

might uncover new pathways through which irisin alters systemic inflammatory reactions after ischemic insults.

4.5 Comparative overview of ischemia reperfusion models

A comparative study of cardiac, cerebral, renal, and intestinal I/R models points out significant organ-specific variations in metabolic demand, antioxidant strength, and inflammatory responses (Frangogiannis, 2014; Dorn, 2019). Although the heart shows strong patterns of mitochondrial dependent injury, the brain is most vulnerable to oxidative and excitotoxic damage, and the gut is the main actor in the development of systemic inflammation (Minutoli et al., 2016; Mou et al., 2022).

These differences illustrate the need for a specific study of irisin signaling in tissues. Therefore, applying the results of one organ system to another can be quite inaccurate. A comparative, multi organ approach might be needed to gain a complete understanding of the extent and limitations of irisin's protective effect in I/R injury.

5. POTENTIAL MECHANISMS OF IRISIN MEDIATED PROTECTION

Irisin seems to protect against I/R damage by utilizing various distinct yet complementary mechanisms. These mechanisms operate by enhancing the body's own antioxidant protection, preserving the stability of the mitochondria and their function, inhibiting the inflammatory signaling pathway that is dependent on NF- κ B, regulating the calcium balance within the cell, and

sustaining the integrity of the endothelial and epithelial barriers (Wang et al., 2017).

These processes are not isolated but rather work together as a single protective network that ultimately reduces the impact of secondary injury during reperfusion. The multifaceted effects of irisin set it apart from interventions aimed at single targets and endorse its probable importance in intricate pathophysiological scenarios like I/R injury.

6. IRISIN AS A BIOMARKER AND THERAPEUTIC TARGET

Circulating irisin levels are measurable in both experimental animals and humans, suggesting potential utility as a biomarker for I/R severity, tissue injury burden, and prognosis (Mahgoub et al., 2018). Serum irisin level changes could possibly mirror the metabolic and inflammatory conditions throughout the body and, thus, give an indirect indication of the extent to which tissues are able to withstand ischemic stress (Fu & Xing, 2024). Furthermore, exercise-induced increases in irisin may partly explain the protective effects of physical activity against ischemic injury. From a therapeutic perspective, pharmacological modulation of irisin signaling pathways or development of stable irisin analogs may represent novel strategies for reducing I/R associated tissue damage, although clinical validation is currently lacking.

7. CONCLUSION

Irisin emerges from current evidence as a pleiotropic regulator of ischemia–reperfusion injury, acting at the intersection of metabolic control, redox balance, and cell survival signaling. Across preclinical models, exogenous irisin administration consistently attenuates tissue damage by enhancing endogenous antioxidant defense, stabilizing mitochondrial structure and function, dampening NF- κ B–driven inflammatory cascades, and limiting calcium-dependent cell death pathways. These converging actions distinguish irisin from single-target interventions and support its role as a coordinated modulator of the reperfusion response. Organ-based studies indicate that the pattern and magnitude of protection are strongly tissue dependent. Myocardial and renal ischemia–reperfusion models provide the most detailed mechanistic data, whereas cerebral models remain comparatively sparse and intestinal applications are almost unexplored despite the central contribution of the gut to systemic inflammation and multiple organ dysfunction. This heterogeneity underscores the need for organ-specific characterization of irisin signaling rather than simple extrapolation from one tissue to another. From a translational perspective, irisin should be viewed not as an isolated effector but as part of a broader myokine–adipokine network that is shaped by baseline metabolic and inflammatory status, including obesity, insulin resistance, and skeletal muscle loss. Circulating irisin levels may therefore serve

as an integrated biomarker of tissue resilience to ischemic stress, while pharmacological enhancement of irisin signaling or development of stable analogues represents a promising, yet still experimental, therapeutic avenue. Future work integrating multi-organ models, multimarker endocrine–redox panels, and well-designed clinical studies will be essential to define the true potential of irisin as both a biomarker and a therapeutic target in ischemia–reperfusion injury.

REFERENCES

- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468.
- Bravo-San Pedro, J. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2017). Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circulation Research*, 120(11), 1812–1824.
- Chouchani, E. T., Pell, V. R., Gaude, E., Aksentijević, D., Sundier, S. Y., Robb, E. L., ... Murphy, M. P. (2014). Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 515(7527), 431–435.
- Deng, F., Lin, Z. B., Sun, Q. S., Min, Y., Zhang, Y., Chen, Y., ... & Liu, K. X. (2022). The role of intestinal microbiota and its

metabolites in intestinal and extraintestinal organ injury induced by intestinal ischemia reperfusion injury. *International journal of biological sciences*, 18(10), 3981.

Dorn, G. W., II. (2019). Evolving concepts of mitochondrial dynamics. *Annual Review of Physiology*, 81, 1–17. doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114358

Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*, 11(5), 255–265.

Fu, S., & Xing, G. (2024). Changes in serum irisin levels and their significance in carotid atherosclerosis associated with obesity. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 30(12), 194-199.

Granger, D. N., & Kvietys, P. R. (2015). Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox biology*, 6, 524-551.

Halestrap, A. P., Clarke, S. J., & Javadov, S. A. (2004). Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—A target for cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 61(3), 372–385.

Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation*, 123(1), 92-100.

Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism*, 22(4), 734–740.

Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2016). Ischemia/Reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113–170.

Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651. doi:10.1101/cshperspect.a001651

Li, Q., Jia, S., Xu, L., Li, B., & Chen, N. (2019). Metformin-induced autophagy and irisin improves INS-1 cell function and survival in high-glucose environment via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signal pathway. *Food science & nutrition*, 7(5), 1695-1703.

Liu, Y., Fu, Y., Liu, Z., Shu, S., Wang, Y., Cai, J., ... & Dong, Z. (2020). Irisin is induced in renal ischemia-reperfusion to protect against tubular cell injury via suppressing p53. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(7), 165792.

Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., ... De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*, 25(1), 165–175.

Ma, T., Wang, J., Sun, G., Li, K., Qu, H., Wang, Y., ... & Wu, B. (2025). Irisin and liraglutide combination therapy mitigates myocardial reperfusion injury in obese rats: Role of endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 768, 110370.

Mahgoub, M. O., D'Souza, C., & Al Darmaki, R. S. (2018). Irisin as a biomarker in metabolic and cardiovascular disorders: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3063.

Minuti, A., Raffaele, I., Scuruchi, M., Lui, M., Muscarà, C., & Calabrò, M. (2025). Role and functions of irisin: a perspective on recent developments and neurodegenerative diseases. *Antioxidants*, 14(5), 554.

Minutoli, L., Puzzolo, D., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Arcoraci, V., ... & Altavilla, D. (2016). ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 2183026.

Mladenov, M., Lubomirov, L., Grisk, O., Avtanski, D., Mitrokhin, V., Sazdova, I., ... & Gagov, H. (2023). Oxidative

stress, reductive stress and antioxidants in vascular pathogenesis and aging. *Antioxidants*, 12(5), 1126.

Momenzadeh, S., Jami, M. S., Jalalvand, A., Esfarjani, F., Shahabi, S., & Zamani, S. (2022). Irisin, a mediator of muscle crosstalk with other organs: from metabolism regulation to protective and regenerative effects. *Current Protein and Peptide Science*, 23(2), 89-104.

Mou, Y., Du, Y., Zhou, L., Yue, J., Hu, X., Liu, Y., ... & Dong, B. (2022). Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Frontiers in immunology*, 13, 796288.

Murphy, E., & Steenbergen, C. (2008). Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia–reperfusion injury. *Physiological Reviews*, 88(2), 581–609.

Ong, S.-B., Samangouei, P., Kalkhoran, S. B., & Hausenloy, D. J. (2015). The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 78, 23–34.

Orrenius, S., Gogvadze, V., & Zhivotovsky, B. (2015). Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460(1), 72–81.

Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Regulation of cell death: The calcium–apoptosis link. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 552–565.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424.

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457–465.

Pedersen, L., & Hojman, P. (2012). Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*, 1(3), 164-167.

Peng, J., Deng, X., Huang, W., Yu, J., & Wang, J. (2020). Irisin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and neuroinflammation. *Neuroscience Letters*, 725, 134868.

Pignataro, P., Dicarlo, M., Zerlotin, R., Zecca, C., Dell'Abate, M. T., Buccoliero, C., ... & Grano, M. (2021). FNDC5/Irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: update and novel perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1605.

Radi, R. (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(23), 5839–5848.

Turer, A. T., & Hill, J. A. (2010). Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *The American Journal of Cardiology*, 106(3), 360–368.

Wang, H., Zhao, Y. T., Zhang, S., Dubielecka, P. M., Du, J., Yano, N., ... Fan, G.-C. (2017). Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12), 3775–3785.

Wang, Y., Deng, H., Zhang, Z., Wu, H., Wang, X., & Zhang, Z. (2025). Irisin mitigates osteoporotic-associated bone loss and gut dysbiosis in ovariectomized mice by modulating microbiota, metabolites, and intestinal barrier integrity. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 26(1), 374.

Wang, Y., Liu, H., Sun, N., Li, J., Peng, X., Jia, Y., ... & Tian, J. (2021). Irisin: A Promising Target for Ischemia-Reperfusion Injury Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 5391706.

Wang, Z., Chen, K., Han, Y., Zhu, H., Zhou, X., Tan, T., ... & Zeng, C. (2018). Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 72(6), 259-269.

Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659.

Zhu, D. I., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., ... & Tao, L. (2015). Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 87, 138-147.

THE MATERIAL BASIS OF HEREDITARY INFORMATION AND THE DNA AS GENETIC MATERIAL

Assoc. Prof. Savaş Volkan GENÇ

Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Veterinary Medicine

Department of History of Veterinary Medicine and Deontology

ORCID: 0000-0002-9153-060X

INTRODUCTION

1. THE HISTORICAL BACKGROUND OF HEREDITY: FROM ABSTRACT UNITS TO MATERIAL CARRIER

The phenomenon of heredity constitutes one of the oldest and most persistent epistemological problems in the history of biology. The fact that living beings exhibit a certain continuity of morphological and functional traits across generations has attracted the attention of natural philosophers since Antiquity; however, the mechanism underlying this continuity was for a long time addressed through metaphysical, vitalist, or teleological explanations. Within this tradition—extending from Aristotle to medieval scholastic thinkers—heredity was largely interpreted through concepts such as a form-giving principle or a vital essence, while the idea of a material carrier remained secondary (Judson, 1996).

The foundations of modern heredity research were laid in the second half of the nineteenth century through Gregor Mendel's experiments on pea plants. Mendel demonstrated that hereditary traits do not blend; rather, they are transmitted as discrete units that segregate and can be expressed in mathematical ratios. Nevertheless, the factors Mendel identified remained abstract concepts, and their cellular or molecular correlates could not be clearly established. Indeed, Mendel's work elicited only limited attention within the biological community at the time of its publication, and it was not until the early twentieth century that it became a decisive paradigm for addressing the problem of heredity (Olby, 2013).

With the rediscovery of Mendelian laws, biology gained a mathematical framework for explaining inheritance; however, this framework could not answer the question of which material structure carried genetic information. As a result, the first half of the twentieth century witnessed a profound epistemological crisis in biology: the laws of heredity were known, yet the physical and chemical basis of these laws remained uncertain (Müller-Wille & Rheinberger, 2012).

2. PROTEIN-CENTERED GENETIC THINKING AND THE LONG NEGLECT OF DNA

In the early twentieth century, advances in cell biology and biochemistry strengthened the prevailing belief that genetic information was carried by proteins. Because proteins are composed of twenty different amino acids, they allow a vast range of structural and functional combinations. This diversity made proteins an attractive candidate for explaining the complexity of genetic information. By contrast, DNA was viewed as a repetitive polymer consisting of only four nucleotides (adenine, thymine, guanine, and cytosine); for this reason, its capacity to store specific information was considered limited (Bowler, 2017).

During this period, DNA was often regarded as a skeletal molecule in the cell nucleus that provided structural support for proteins, and it was assumed that genetic specificity was encoded in protein sequences. This protein-centered approach in biology was aligned not only with experimental interpretations but also with the epistemological tendencies of the era: the preference for more complex molecules as explanatory candidates shaped scientific intuition. However, as this intuition increasingly came into conflict with accumulating experimental findings, it created the conditions for the emergence of a new research trajectory that placed DNA at the center (Gros, 1991; Morange, 2020).

3. THE PHENOMENON OF TRANSFORMATION: INTERCELLULAR TRANSFER OF HEREDITARY INFORMATION

The first major experimental breakthrough concerning the material nature of hereditary information emerged in 1928 through Frederick Griffith's studies on *Streptococcus pneumoniae*. Using different pneumococcal strains, Griffith observed that heat-killed virulent bacteria could transform live but harmless bacteria into a lethal phenotype. This transformation proved stable along the bacterial lineage and was transmitted to subsequent generations (Kay, 2000).

Although Griffith's experiments clearly demonstrated that hereditary information could be transferred between cells, they did not identify the substance responsible for this transfer. Indeed, Griffith himself adopted a cautious stance in interpreting the phenomenon and refrained from speculating about the nature of the "*transforming principle*." Nevertheless, his work opened a new conceptual pathway in the history of biology by showing that genetic information could be transmitted not only through cell division but also via intercellular interactions (Rheinberger, 1997).

The phenomenon of transformation accelerated research into the material basis of heredity; however, the protein-centered paradigm remained dominant during this period. For a long time, the assumption that the transforming principle might be a protein was not seriously challenged (Cobb, 2015).

4. THE EMERGENCE OF DNA

The molecular basis of the transformation phenomenon was clarified in 1944 through the meticulous work of Oswald Avery, Colin MacLeod, and Maclyn McCarty. Building on Griffith's experimental system, the researchers fractionated the transforming principle into its chemical components and carried out systematic enzymatic digestion experiments (Griffith, 1928).

In these experiments, proteases that degrade proteins and ribonucleases that degrade RNA did not abolish transforming activity, whereas treatment with deoxyribonuclease (DNase), which degrades DNA, completely prevented transformation. This result demonstrated unequivocally that the transforming principle was not protein or RNA but DNA itself (Avery et al., 1944).

Although Avery and colleagues provided strong evidence that DNA was the material carrier of genetic information, the scientific community initially responded with caution. One major reason was the deep entrenchment of the protein-centered paradigm. Another was the continued perception that DNA's chemical simplicity was insufficient to account for genetic specificity. This situation made explicit the tension between experimental evidence and prevailing intuitive expectations (Morange, 2005).

5. THE HERSHEY-CHASE EXPERIMENT AND THE RESOLUTION OF THE DEBATE

Debates over whether DNA constitutes the genetic material largely came to an end with the bacteriophage experiments conducted by Alfred Hershey and Martha Chase in 1952. In this study, the researchers labeled T2 bacteriophages with radioactive phosphorus (^{32}P) and radioactive sulfur (^{35}S) to determine which molecule is transferred into the host cell during infection. Because DNA contains phosphorus, it was labeled with ^{32}P , whereas proteins—containing sulfur—were labeled with ^{35}S . The results clearly showed that the material entering the bacterium was DNA, while the protein coat remained outside the cell (Hershey & Chase,

1952). Thus, the evidence that DNA is the carrier of genetic information became effectively indisputable.

This experiment was not merely a technical confirmation; it also stands as a symbolic example of how long-standing intuitive assumptions in biology can be dismantled in the face of experimental data. Confidence in the complexity of proteins gave way to DNA's apparent simplicity, and biology thereby gained a new orientation at the molecular level (Rasmussen, 2022).

6. AN EPISTEMOLOGICAL ASSESMENT: THE MATERIALIZATION OF HEREDITY

The experimental trajectory extending from Griffith to Hershey–Chase transformed the concept of heredity from an abstract principle into a concrete molecular structure. This transformation represents not only a technical advance in the history of biology but also a profound epistemological rupture. Heredity could now be explained not through invisible factors, but through chemical bonds and molecular interactions (Judson, 1996; Gros, 1991).

At this point, DNA came to be conceptualized not merely as a molecule, but as the material representation of biological information. Yet this acceptance immediately raised a new—and more difficult—question: how does DNA replicate this information and preserve it during cell division? This question would mark the beginning of the next major phase of molecular biology (Keller, 2002).

7. THE DISCOVERY OF DNA STRUCTURE AND THE PROBLEM OF REPLICATION: FROM THEORY TO EXPERIMENT

The experimental acceptance of DNA as the genetic material brought a new and deeper question to the forefront of biology: how is hereditary information preserved and copied during cell division? Answering this question required understanding not only DNA's chemical composition but also its three-dimensional structure. Indeed, debates over the material basis of genetic information took on a new dimension in 1953 when James Watson and Francis Crick proposed the double-helical structure of DNA (Watson & Crick, 1953).

In their brief yet historically consequential article published in *Nature*, Watson and Crick—drawing on Rosalind Franklin's X-ray diffraction images and Erwin Chargaff's base-ratio rule ($A = T$, $G = C$)—showed that DNA has a helical architecture composed of two antiparallel strands. The significance of this model lay not merely in describing the molecule's geometry,

but in deriving the copyability of genetic information from the structure itself (Franklin & Gosling, 1953; Watson & Crick, 1953).

The statement at the end of the paper—now firmly inscribed in the history of science—that *“this specific base pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material”* made explicit this direct link between structure and function. Thus, for the first time in the history of biology, it was shown that a biological function (heredity) could be logically inferred from a molecular architecture (Chargaff, 1963; Judson, 1996).

8. THEORETICAL MODELS OF THE NATURE OF REPLICATION

The proposal of DNA’s double-helical structure brought to the forefront the question of how replication occurs and initiated an intense theoretical debate within the scientific community. Within the scope of these discussions, three principal models were advanced: conservative, dispersive, and semiconservative (semi-conservative) models of DNA replication.

The Conservative model assumes that the parental DNA double helix is entirely preserved, alongside the synthesis of a completely new double helix. According to this model, following cell division, one daughter cell would contain only the original DNA, whereas the other would contain only newly synthesized DNA. **The Dispersive model**, by contrast, proposes a far more complex mechanism: during replication, the DNA molecule is fragmented, each fragment is copied, and the resulting strands consist of hybrid molecules in which old and new DNA segments are randomly interspersed. This model therefore suggests that genetic information is transmitted in a dispersed manner. **The Semiconservative model** emerged from Watson and Crick’s structural intuition. In this model, the double helix “unzips” like a zipper; each parental strand serves as a template for the synthesis of a new complementary strand. Consequently, each daughter DNA molecule contains one old strand and one newly synthesized strand (Stent, 1963).

These three models fundamentally conflicted in how they accounted for the continuity of genetic information across generations. Therefore, it became necessary to resolve the theoretical debate through experimental evidence (Meselson & Stahl, 1958).

9. AN EXPERIMENTAL TURNING POINT: THE DESIGN OF THE MESELSON-STAHN EXPERIMENT

The experiment conducted in 1958 by Matthew Meselson and Franklin Stahl was a crucial step that resolved the theoretical uncertainty surrounding the nature of DNA replication. The success of the experiment stemmed not only from its results, but also from the simplicity of the methods employed, the rigor of experimental control, and the clarity with which the findings could be interpreted.

Meselson and Stahl selected *Escherichia coli* as their experimental system. Key reasons for this choice included the bacterium's rapid division time, its relatively simple genome, and its ease of cultivation under controlled laboratory conditions. The researchers first grew the bacteria in a medium containing the heavy nitrogen isotope (^{15}N), ensuring that all DNA became “heavy,” and then transferred the bacteria to a medium containing normal nitrogen (^{14}N) (Meselson & Stahl, 1958).

DNA molecules were subsequently separated according to their density using cesium chloride density-gradient centrifugation. This method was highly innovative in that it directly leveraged the physical properties of DNA to solve a biological problem (Judson, 1996).

10. EXPERIMENTAL RESULTS AND THE ELIMINATION OF REPLICATION MODELS

The results obtained after the first round of cell division showed that DNA was neither entirely heavy nor entirely light; instead, it formed a single band of intermediate density. This finding definitively ruled out the conservative model. After the second round of cell division, two bands were observed—one of intermediate density and the other fully light. This outcome also refuted the dispersive model and provided clear experimental confirmation of the semiconservative model of DNA replication (Kornberg, 2005; Meselson & Stahl, 1958).

This experiment brought speculation about the nature of replication to an end by demonstrating experimentally that DNA is copied using itself as a template. It also showed that the Watson–Crick model was not merely a static description of structure, but a valid framework for a dynamic biological process (Jacob, 1993).

11. THE SIGNIFICANCE OF THE EXPERIMENT IN THE HISTORY OF SCIENCE

The Meselson–Stahl experiment is often remembered as “the most beautiful experiment” in the history of science. This characterization stems less from its aesthetic simplicity than from its ability to provide a direct and persuasive answer to a theoretical question. The experiment

also stands as an early and successful example of applying techniques grounded in physics and chemistry to biological problems (Jacob et al., 1963; Judson, 1996).

Moreover, the study strengthened the legitimacy of reductionist approaches in biology. With this experiment, the idea that a complex biological phenomenon could be explained in terms of atomic and molecular properties gained a concrete empirical foundation. As a result, heredity was detached from metaphysical or vitalist explanations and became a measurable and testable scientific phenomenon (Okazaki et al., 1968).

Understanding the semiconservative nature of DNA replication also had profound implications for the history of medicine. Recognizing that genetic information can be copied with high fidelity made it possible to conceptualize mutations as exceptional events, and it paved the way for interpreting diseases such as cancer in terms of molecular copying errors (Alberts et al., 2022; Gros, 1991).

At this point, replication became not merely a biochemical process, but a central concept for understanding the origins of disease. Molecular biology began to reshape the theoretical foundations of clinical medicine (Baker & Bell, 1998).

12. FROM STRUCTURE TO MECHANISM

Although the Meselson–Stahl experiment largely answered the question of how DNA is copied, it remained unclear which enzymes carried out this process, in what sequence, and within what kind of mechanical organization. This uncertainty would shape the next phase of molecular biology—namely, the elucidation of the enzymatic and organizational mechanisms of replication (Kaur et al., 2008).

This phase would begin with the work of Arthur Kornberg and ultimately lead to the conceptualization of DNA replication as a molecular machine (O'Donnell et al., 2013).

13. THE ENZYMATIC FOUNDATION OF DNA SYNTHESIS: THE KORNBERG REVOLUTION

After the Meselson–Stahl experiment established the semiconservative nature of DNA replication, a new question became decisive in the history of biology: by what molecular tools does DNA accomplish this copying process? In other words, the material basis of heredity now lay not only in DNA itself but also in the enzymatic systems operating on this molecule (Deegan & Diffley, 2016).

The first concrete answer to this question came in 1956, when Arthur Kornberg purified from *Escherichia coli* cell extracts an enzyme capable of synthesizing DNA. This enzyme, later termed DNA polymerase I, could join deoxyribonucleotides using an existing DNA template in accordance with specific base pairing (Kornberg, 1956). This discovery was seen as a reconstruction of a fundamental process of life in a test tube, dramatically enhancing the experimental power of molecular biology (Zhang et al., 2022).

Kornberg's work demonstrated that DNA synthesis is not a random chemical process, but an enzymatic mechanism operating with high specificity and order. This provided strong evidence for the reducibility of cellular processes and accelerated the integration of biochemistry with medicine (Judson, 1996; Kunkel & Erie, 2015).

14. WHERE AND WHEN DOES REPLICATION BEGIN?

The discovery of DNA polymerases provided an important answer to the question of how replication proceeds; however, it remained unclear where the process is initiated and under what conditions. This issue was given a conceptual framework through the Replicon Model proposed in 1963 by François Jacob, Sydney Brenner, and François Cuzin (Jacob et al., 1963; Reece, 2021).

The replicon model argues that DNA replication does not start at random points; rather, it begins at a specific initiation region—an origin of replication—and proceeds under the control of specific initiator proteins. In bacteria, this region is known as *oriC*, and it is activated in coordination with the cell's growth status, metabolic conditions, and environmental signals (Bush et al., 2015).

This approach demonstrated that genetic processes have not only a chemical but also an organizational and regulatory dimension. Replication was thus conceptualized as an integral component of the cell cycle, and the pathological consequences of uncontrolled DNA synthesis (for example, uncontrolled cell division) began to be understood more clearly (Bush et al., 2015).

15. THE PROBLEM OF ASYMMETRIC SYNTHESIS AND OKAZAKI FRAGMENTS

The antiparallel double-helical structure of DNA raised a major mechanical paradox for replication. If DNA polymerases can synthesize DNA only in the 5'→3' direction, how can the

two strands be copied simultaneously? This question was addressed by the experiments carried out in 1968 by Reiji Okazaki and colleagues (Meunier & Nickelsen, 2018).

Okazaki and co-workers showed that part of the newly synthesized DNA is produced in short segments and that these segments are subsequently joined together. These structures, known as **Okazaki fragments**, demonstrated that discontinuous synthesis occurs on the lagging strand (Okazaki et al., 1968). Accordingly, while the leading strand is synthesized continuously, the lagging strand is synthesized in short fragments that are later ligated by DNA ligase.

This discovery demonstrated that replication is not a symmetric process but a mechanically asymmetric one. It also played a central role in understanding DNA repair mechanisms, genome stability, and the accumulation of mutations (Reece et al., 2021).

16. THE CONCEPT OF THE REPLISOME: DNA REPLICATION AS A MOLECULAR MACHINE

Studies conducted in the 1970s and 1980s demonstrated that DNA replication is not carried out by a single enzyme, but rather by a complex system in which many proteins operate in a coordinated manner. This system is referred to as the replisome. The replisome is a dynamic molecular complex composed of helicase, primase, the DNA polymerase III holoenzyme, the sliding clamp, clamp-loader proteins, and topoisomerases (Baker & Kornberg, 1992).

The concept of the replisome contributed to the widespread adoption of the machine metaphor in biology. The living cell increasingly came to be conceptualized not as a collection of disconnected chemical reactions, but as an engineering-like system capable of self-regulation and equipped with feedback mechanisms (Gros, 1991). This perspective is often regarded as one of the early conceptual foundations of systems biology.

17. THE IMAGING REVOLUTION AND REAL-TIME OBSERVATION OF REPLICATION

In the early twenty-first century, advances in cryo-electron microscopy (cryo-EM) and single-molecule imaging techniques made it possible to investigate the replisome at near-atomic resolution. These methods have enabled direct observation of protein movements along DNA, conformational changes, and transient interactions during replication.

The work of Kaur and colleagues (2019) has shown that the replisome is not a static structure, but a highly dynamic system that responds to environmental stresses. Events such as

replication-fork stalling, encounters with DNA damage, or collisions with transcription machinery have been described as critical moments that can determine cellular fate.

These findings have demonstrated that maintaining genome stability is not only a genetic issue, but also a mechanical and temporal one.

18. CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL IMPLICATIONS

A detailed understanding of bacterial DNA replication has provided the medical field with a strategic roadmap. The structural and functional properties of the bacterial replisome differ markedly from those of the replisome in human cells. This divergence has made drug design based on the principle of selective toxicity possible.

Fluoroquinolone antibiotics, which are widely used today, target bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV, thereby inducing double-strand breaks in DNA and leading to cell death (Reece et al., 2021). With the rise of antibiotic resistance, research has increasingly shifted toward novel molecules that target other components of the replisome (for example, the sliding clamp or helicase–polymerase interactions). This trend provides a striking example of how fundamental scientific discoveries can be translated into clinical applications.

19. EPISTEMOLOGICAL IMPLICATIONS: FROM HEREDITY TO MOLECULAR DETERMINISM

Elucidating the mechanical details of DNA replication represents a profound epistemological transformation in the history of medicine and biology. Diseases are no longer understood primarily as dysfunctions at the level of organs; rather, they are increasingly conceptualized as malfunctions in molecular machines, software-like copying errors, or collapses of regulatory systems (Gros, 1991).

This shift has fundamentally reshaped modern approaches to diagnosis and treatment. Across a broad spectrum—from cancer biology to genetic disorders, from infectious diseases to pharmacogenomics—DNA replication has become a central concept.

20. CONCLUSION

This long scientific journey toward identifying the material basis of hereditary information represents a continuous accumulation of knowledge, extending from Mendel’s abstract factors to the atomic-level details of the replisome. Studies conducted in bacteria have enabled us to

decipher the universal language of life; DNA replication has transformed biology from a descriptive science into an engineering domain in which intervention is possible. In this respect, DNA replication is not merely a biochemical process, but one of the intellectual, technical, and philosophical foundations of modern medicine.

REFERENCES

Alberts, B. et al. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.). Garland Science.

Avery, O. T., MacLeod, C. M., McCarty, M. (1944). Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *Journal of Experimental Medicine*, 79(2), 137–158.

Baker, T. A., Bell, S. P. (1998). Polymerases and the replisome: machines within machines. *Cell*, 92(3), 295–305. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80923-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80923-x)

Baker, T. A., Kornberg, A. (1992). *DNA replication* (2nd ed.). W. H. Freeman.

Bowler, P. J. (2017). *A history of the future: Prophets of progress from H. G. Wells to Isaac Asimov*. Cambridge University Press.

Bush, N. G., Evans-Roberts, K., Maxwell, A. (2015). DNA Topoisomerases. *EcoSal Plus*, 6(2), 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014>.

Chargaff, E. (1963). Essays on nucleic acids and heredity. *Perspectives in Biology and Medicine*, 59(4), 589–600.

Cobb, M. (2015). *Life's greatest secret: The race to crack the genetic code*. Basic Books.

Deegan, T. D., Diffley, J. F. (2016). MCM: one ring to rule them all. *Current opinion in structural biology*, 37, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.01.014>

Franklin, R., Gosling, R. G. (1953). Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, 171, 740–741.

Griffith, F. (1928/2016). The significance of pneumococcal types. *Journal of Hygiene*, 27, 113–159. (Reprint discussions in historical reviews)

Gros, F. (1991). *The gene civilization*. McGraw-Hill.

Hershey, A. D., Chase, M. (1952). Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology*, 36(1), 39–56.

Jacob, F. (1993). *The logic of life*. Princeton University Press.

Jacob, F., Brenner, S., Cuzin, F. (1963). On the regulation of DNA replication in bacteria. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 28, 329–348.

Judson, H. F. (1996). *The eighth day of creation: Makers of the revolution in biology* (Updated ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Kaur, J., Machón, C., Lewis, P. J. (2008). The bacterial replisome. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6, 67.

Kay, L. E. (2000). *Who wrote the book of life? A history of the genetic code*. Stanford University Press.

Keller, E. F. (2002). *The century of the gene*. Harvard University Press.

Kornberg, A. (1956). Pathways of enzymatic synthesis of nucleotides and polynucleotides. *The Chemical Basis of Heredity*, 579–608.

Kornberg, A. (2005/2017). *DNA replication*. University Science Books.

Kunkel, T. A., Erie, D. A. (2015). DNA mismatch repair. *Annual Review of Biochemistry*, 84, 413–437.

Meselson, M., Stahl, F. W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44(7), 671–682.

Meunier, R., Nickelsen, K. (2018). New perspectives in the history of twentieth-century life sciences: Historical, historiographical and epistemological themes. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 40(19). <https://doi.org/10.1007/s40656-018-0184-3>.

Morange, M. (2005). What history tells us. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 62, 18–25.

Morange, M. (2020). *The black box of biology: A history of the molecular revolution*. Harvard University Press.

Müller-Wille, S., Rheinberger, H. J. (2012). *A cultural history of heredity*. University of Chicago Press.

O'Donnell, M., Langston, L., Stillman, B. (2013). Principles and concepts of DNA replication in bacteria, archaea, and eukarya. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(7), a010108. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010108>

Okazaki, R., Okazaki, T., Sakabe, K., Sugimoto, K., Sugino, A. (1968). Mechanism of DNA chain growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 59(2), 598–605.

Olby, R. (2013). *Mendel, Mendelism and genetics*. Routledge.

Rasmussen N. (2022). René Dubos, the Autochthonous Flora, and the Discovery of the Microbiome. *Journal of the history of biology*, 55(3), 537–558. <https://doi.org/10.1007/s10739-022-09692-714>.

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., et al. (2021). *Campbell Biology* (12th ed.). Pearson.

Rheinberger, H. J. (1997). *Toward a history of epistemic things*. Stanford University Press.

Stent, G. S. (1963). *Molecular biology of bacterial viruses*. W. H. Freeman.

Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 171(4356), 737–738.

Zhang, Y., Wu, L., Wang, Z., Wang, J., Roychoudhury, S., Tomasik, B., Wu, G., Wang, G., Rao, X., Zhou, R. (2022). Replication Stress: A Review of Novel Targets to Enhance Radiosensitivity-From Bench to Clinic. *Frontiers in oncology*, 12, 838637. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.838637>.

GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİLER

Ayşenur AKAN

1. GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin üretim ve sunum süreçlerinde, çeşitli yöntemlerin yanı sıra teknolojik nitelik taşıyan donanımlar (cihazlar, makineler, aletler, ekipmanlar vb.) ve ilaçlar etkin şekilde kullanılmaktadır. Tarihsel olarak bakıldığında, sağlık hizmetlerinin başlangıçta daha doğal ve düşük maliyetli tekniklerle sunulduğu, ancak teknolojik ilerlemelerle birlikte zamanla basit araçlardan gelişmiş sistemlere doğru bir geçiş yaşandığı görülmektedir. Bu süreçte hem uygulanan yöntemler hem de kullanılan teknolojiler çeşitlenmiş, karmaşık hale gelmiş ve sürekli bir gelişim içinde olmuştur (Sargutan, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, sağlık hizmetlerinde teknoloji; yaşam kalitesini artırmak ve sağlıkla ilgili sorunları çözmek amacıyla geliştirilen sistemlerin, yöntemlerin, ilaçların, aşıların, cihazların ve bilgi sistemlerinin organize biçimde uygulanmasıdır. Bu bağlamda sağlık teknolojileri; bireylerin sağlığını korumak, hastalıkların ortaya çıkışını geciktirmek veya engellemek ve mevcut sağlık sorunlarına çözüm üretmek amacıyla kullanılmaktadır (National Center for Health Statistics, 2009).

Ayrıca sağlık alanındaki teknolojiler, daha iyi sağlık çıktılarının elde edilmesine iki temel yolla katkı sağlamaktadır. Bunlardan ilki; bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini uzatmak yoluyla doğrudan sağlık çıktılarının iyileştirilmesidir. Diğeri ise; sağlık tesislerinde yatış süresinin kısalması ve sağlık harcamalarının azalması gibi sistem üzerindeki dolaylı olumlu etkileridir (Lichtenberg et al., 2014).

Sağlık hizmetlerindeki dönüşüm ve bireylerin beklentilerindeki değişim, kişisel sağlık verilerinin daha kapsamlı şekilde toplanmasını gerekli kılmıştır. Kişinin günlük yaşam alışkanlıkları, uyuma ve uyanma saatleri, ilaç alım zamanları, geçmiş hastalık öyküsü, uygulanan tıbbi testler ve teşhis edilmiş rahatsızlıklar bu verilerin başlıca örnekleridir. Bu noktada, giyilebilir teknolojiler, söz konusu bilgilerin sistematik şekilde toplanmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Bu cihazlar sayesinde bireyler, sağlık kuruluşuna başvurmaksızın kendi sağlık durumları hakkında bilgi edinebilme imkanına sahip olmaktadır.

Hekimlerin, hastalarının sağlık verilerine yalnızca klinik ortamda değil, gündelik yaşamda da uzun vadeli erişim isteği, bireysel öz bakım uygulamalarının artması ve toplumda sağlık bilincinin yükselmesi, giyilebilir teknolojilere olan ilgiyi ciddi oranda artırmıştır (Bostancı, 2015). Bu teknolojiler sayesinde bireylerden hem klinik düzeyde (örneğin kan basıncı, nabız, oksijen doygunluğu, kan şekeri, vücut ağırlığı, hayati bulgular) hem de davranışsal düzeyde (örneğin yürüme, koşma, merdiven çıkma) veriler toplanabilmekte ve çok çeşitli alanlarda kullanılabilecek kapsamlı analizler yapılabilmektedir (Lewy,2015).

2. GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİLERİN TANIMI, TARİHSEL SÜRECİ VE ÖNEMİ

Giyilebilir teknolojiler; doğrudan vücuda yapıştırılabilen, kıyafet veya aksesuar içine yerleştirilebilen elektronik cihazları kapsayan bir kavramdır. Bu cihazlar, bilgisayarlar ve akıllı telefonların gerçekleştirdiği pek çok işlevi yerine getirebildiği gibi, biyolojik verilerin izlenmesi ve psikolojik durumların tespiti gibi ek avantajlar da sunmaktadır (Tehrani et al., 2014).

Giyilebilir cihazlar, bireyin anlık bilgilerine ulaşma, bu verileri saklama ve gerektiğinde farklı cihazlara aktarma özellikleri ile donatılmıştır. Kimi cihazlar veri transferini Bluetooth veya internet üzerinden sağlarken, bazıları kendi ekranları aracılığıyla kullanıcıya doğrudan bilgi sunabilmektedir (Tehrani et al., 2014). Ayrıca, bu cihazlar mobil uygulamalarla entegre çalışarak topladığı verileri analiz edip, kullanıcıya anlamlı sonuçlar sunma kapasitesine sahiptir.

Bugün kullanılan başlıca giyilebilir cihaz türleri arasında akıllı saatler, bileklikler, gözlükler, lensler, akıllı tekstil ürünleri ve işitme cihazları yer almaktadır. En yaygın olanlar arasında ise fitness takip bileklikleri ve akıllı saatler öne çıkmaktadır (Sağbaş et al., 2016).

2.1. TARİHSEL SÜREÇ

Giyilebilir teknolojilerin kökeni oldukça eskiye dayanmaktadır. 17. yüzyılda Çin'de, yazılı materyal kullanılmadan yapılan matematiksel işlemler için parmağa takılan bir abaküs halkasının kullanılması, bu alandaki ilk örneklerden biri olarak kabul edilmektedir (Page, 2015). Günümüzdeki modern anlamıyla ilk giyilebilir bilgisayar ise 1955 yılında Edward O. Thorp tarafından tasarlanmış ve Claude Shannon'un desteğiyle 1961 yılında geliştirilmiştir. Bu ayakkabının tabanına yerleştirilen cihaz, oyunlarda avantaj sağlamak amacıyla zamanlama aracı olarak kullanılmıştır (Thorp, 1998). 1975 yılında ise hesap makinesi fonksiyonu içeren ilk kol saati piyasaya sunulmuştur. 1977'de Collins, görme engellilere yönelik, dokunsal geri bildirim sağlayan ve yeleğe entegre edilmiş bir cihaz geliştirmiştir. 1981 yılında Steve Mann, sırtta takılabilen ve başa monte edilen çok fonksiyonlu bir bilgisayar tasarımıyla bu alandaki gelişmeleri ileri taşımıştır (Özgüner Kılıç, 2017). 2000 yılında Yang ve Rhee, kişinin sağlık verilerini sürekli

izleyebilen ve üzerinde sensör bulunan bir yüzük geliştirmiştir (Yang ve Rhee, 2000).

Pazar verilerine göre, 2013 yılında dünya genelinde 50 milyondan fazla giyilebilir cihaz satılmıştır. Orange Healthcare'in raporuna göre bu satışların %60'lık kısmını fitness ve medikal cihazlar oluşturmuştur. 2018'e gelindiğinde satılan cihaz sayısının 540 milyona ulaştığı ve pazar büyüklüğünün 25 milyar dolara çıktığı öngörülmektedir. IDTechEx analizlerine göre, bu pazarın 2023'te 100 milyar doları, 2026'da ise 150 milyar doları aşması beklenmektedir (Pai, 2014; i-Scoop, 2018).

3.GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİNİN YARARLARI

Kişisel giyilebilir cihazların sağlık alanında kullanımı, bireylerin sağlık hizmetlerinden daha etkin yararlanmasını sağlamış; hastalıkların erken teşhisi, düzenli takibi, sağlıklı yaşam alışkanlıklarının teşvik edilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması gibi birçok açıdan önemli katkılar sunmuştur (Lymberis ve Dittmar, 2007; Deloitte, 2014). Bu teknolojiler sayesinde bireyler, sağlık kuruluşlarına başvurmadan kendi sağlık durumları hakkında bilgi edinme olanağına sahip olurken, sağlık profesyonelleri de hastalarını uzun vadede uzaktan izleyebilme imkanına kavuşmuştur (Demirci, 2018; Lymberis ve Gatzoulis, 2006).

Bu teknolojiler gerçek zamanlı geri bildirimlerle kullanıcıda farkındalık yaratmakta ve bireyin yaşam tarzını iyileştirmeye katkı sağlamaktadır. Özellikle hastalıkları önleyici etkisiyle, bireyin sağlığını korumaya yönelik bir rol üstlenmekte, sağlık profesyonellerinin üzerindeki yükü azaltmaktadır. Oyunlaştırma teknikleri, görseller ve ödül sistemleriyle bireyleri olumlu davranışlara teşvik edebilmektedir (Ananthanarayan ve Siek, 2012).

Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun yaklaşık %60'ı kilo kontrolü, egzersiz takibi ve diyet planlaması gibi kişisel sağlık hedeflerini izlemekte; %33'lük bir kesim ise kan şekeri, tansiyon, uyku düzeni ve baş ağrısı gibi çeşitli sağlık göstergelerini düzenli olarak kaydetmektedir. Ayrıca internet kullanıcılarının %27'si çevrimiçi ortamda sağlık verilerini izlemekte, %9'u ise sağlıkla ilgili otomatik bildirim ve uyarılardan yararlanmaktadır. Akıllı telefonlar aracılığıyla 40.000'den fazla sağlık uygulamasına erişim sağlanması, bu teknolojilerin ne denli yaygınlaştığını da ortaya koymaktadır (Swan, 2013).

Giyilebilir teknolojiler, sağlık alanında pratik kullanımı, verimliliği artırması ve zaman kazandırması gibi avantajları sayesinde birçok biyolojik verinin ölçümünde yaygın olarak tercih edilmektedir (Chan et al., 2012). Günümüzde bireyler, sosyal medya ve çevrimiçi sağlık uygulamaları aracılığıyla kendi sağlık süreçlerine daha aktif şekilde katılmakta ve hizmetlerini dijital ortamda yönetmektedirler (Sarasohn-Kahn, 2013).

Fizyolojik verilerin sürekli izlenmesi sayesinde diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve obezite gibi kronik rahatsızlıkların daha kolay teşhis edilmesi veya oluşmadan önlenmesi mümkün olmaktadır (Bonato, 2010; Nasir ve Yurder, 2015). Kullanıcı verilerinden elde edilen büyük veri tabanları, kişiye özel sağlık çözümleri sunmanın yanı sıra, hangi testin yapılması gerektiği veya hangi ilacın reçete edilmesi gerektiği gibi kararların da daha hızlı verilmesine olanak sağlar. Ayrıca, bu veri havuzları sayesinde toplum sağlığını ilgilendiren epidemiyolojik analizler de yapılabilir (Pentland, 2004).

Giyilebilir cihazlardan toplanan veriler sayesinde, salgın hastalıklar daha hastalar sağlık kuruluşlarına başvurmadan tespit edilebilir. Örneğin, benzer belirtilerle çok sayıda kişinin sağlık

verilerinde ani artışlar tespit edilirse, bu olası bir salgının habercisi olabilir.

Günümüzde bu cihazlar, nabız, kalp ritmi, oksijen seviyesi, solunum sayısı ve vücut sıcaklığı gibi temel yaşamsal bulguları ölçebilmektedir. Bunun yanı sıra, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve göz veya solunum sistemiyle ilgili sorunların izlenmesine yönelik daha özel nitelikteki teknolojilerin de geliştirilmesi devam etmektedir. Sürekli veri akışı sayesinde hastalıkların seyrini daha doğru analiz etmek ve zamanında müdahalede bulunmak mümkün hale gelirken, hastalar da doktorlarıyla birlikte karar verici konumuna gelmektedir (Lewy, 2015).

Giyilebilir teknolojiye olan ilginin temel nedenlerinden biri, bu teknolojilerin uzun vadeli veri izlemeye olanak tanıyarak hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlayacağı düşüncesidir. İkinci önemli etken ise, geleneksel izleme cihazlarının (örneğin holter monitörleri) bazı rahatsızlıkları tespit etmede yetersiz kalması ve bu boşluğun giyilebilir teknoloji ile kapatılabileceğine dair beklentidir (Bonato, 2010).

Bu teknolojiler sayesinde bireyler, evlerinden ya da işyerlerinden ayrılmadan sağlık durumlarını gün boyunca izleyebilmekte ve hekimlerinden anlık geri bildirim alabilmektedir. Böylece gereksiz hastane yatışlarının, sık poliklinik ziyaretlerinin ve buna bağlı stres ile sağlık harcamalarının azaltılması mümkün olmaktadır. Ayrıca, doktor ve hemşirelerin hastalarla daha hızlı ve etkili iletişim kurabilmesi için de zaman kazandırıcı bir rol üstlenmektedir. Kablosuz veri aktarımı ve uyarı sistemleri sayesinde olası sağlık riskleri önceden belirlenerek, ciddi maddi ve manevi kayıpların önüne geçilebilmektedir (Solutions, 2020)

Giyilebilir teknolojiler, eğitim alanında çeşitli biçimlerde etkili biçimde kullanılabilir. Bu teknolojiler sayesinde bireylere özel öğrenme süreçleri desteklenebilir ve kişisel öğrenme ortamlarına dair analizler yapılabilir. Uygulamalı öğrenme yöntemlerinde, anında geribildirim sağlanarak öğrenme deneyimi güçlendirilebilir. Ayrıca bireylerin günlük yaşamlarından elde edilen veriler eğitsel içeriklere entegre edilerek öğrenmenin daha gerçekçi hale gelmesi sağlanabilir.

Çocukların ve yetişkinlerin öğrenme süreçlerinin kalıcılığı artırılabilir; gözlem ve kayıt imkânları bu sürece katkı sunar. Eş zamanlı çeviri uygulamaları ile dil öğretiminde kullanılmaları, dil engellerini azaltmada önemli bir rol oynayabilir. Bu teknolojiler, çevrimiçi ders takibinde bilgisayarların ya da mobil cihazların alternatifi olarak da işlev görebilir.

Sanal alan gezileri veya müze ziyaretleri gibi etkinliklerde öğretmenlerin öğrencileri daha kolay takip edebilmesi ve yönlendirebilmesi mümkündür. Üniversitelerde yeni öğrencilere yönelik oryantasyon sürecinde, kampüs tanıtımı ve yön bulma gibi konularda da fayda sağlayabilir. Özel gereksinimli bireylerin yaşam kalitelerini artıracak şekilde günlük yaşam becerilerini geliştirmeye yönelik olarak da bu teknolojilerden yararlanılabilir.

Ayrıca bireylerin kişisel sağlık verileri uzun süreli olarak takip edilerek sağlık durumu eğitsel amaçlarla gözlemlenebilir. Kısa süreli hafıza problemi yaşayan bireyler için de destekleyici teknolojik çözümler sunulabilir (Borthwick et al., 2015).

4.GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ ÖRNEKLERİ

Wang ve arkadaşlarının geliştirdiği kulak memesine yerleştirilen PPG (Fotopletismogram) sistemi, LED ışıklar ve

fotodiyotlar yardımıyla parmak üzerinden yapılan ölçümlere kıyasla %10 oranında daha güçlü sinyaller sağlamış ve bu sayede oldukça hassas veriler elde edilmiştir (Wang et al.,2007).

Suzuki ve ekibinin tasarladığı SILMEE adlı sistemde ise, göğüs bölgesine yapıştırılan bir sensör aracılığıyla EKG, nabız ve vücut ısı bilgileri 24 saat boyunca Bluetooth (IEEE 802.15.6) bağlantısıyla akıllı telefonlara aktarılabilir (Suzuki et al., 2013). Yeni nesil akıllı saatler de artık nabız ve oksijen doygunluğu gibi biyometrik verileri ölçme kapasitesine sahiptir (Oxitone smart watch, 2015).

Massachusetts Institute of Technology (MIT)'de geliştirilen MIThril sistemi ile bir RS-232 ara yüzü ile kalp ritmi, kan şekeri, oksimetri ve karbondioksit seviyesi takibinin yanı sıra elektro-ensefalografi (EEG) ölçümleri yapılabilir (Pentland, 2005).

Romatoid Artrit hastaları için geliştirilen ve bir veri eldiveni kullanan sistem sayesinde hem teşhis yapılabilir hem de tedavide kullanılan egzersizlerin yapılma doğruluğu kontrol edilebilir. Eldivenlerde bulunan fiber optik eğme algılayıcıları parmak hareketleri rahat bir şekilde modellenmektedir (Connolly et al., 2011).

Park ve arkadaşlarının geliştirdiği akıllı tişört, üzerindeki çeşitli sensörler aracılığıyla kullanıcının fiziksel verilerini toplayan entegre bir cihaz içermektedir (Park ve Jayaraman, 2004).

Duru ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, Zigbee kablosuz iletişim teknolojisi kullanılarak bireylerin kalp atış hızı ve vücut sıcaklığı gibi sağlık verileri uzaktaki bir bilgisayara aktarılmış, böylece bu veriler görsel olarak izlenebilir hale getirilmiştir (Duru ve Ertaş, 2014).

Microsoft Kinect sensörünün insan hareketlerini algılama yeteneğinden yararlanılarak engelli bireylerin ev ortamında sesli ya da hareket temelli komutlar vererek ışıkların açılıp kapanması, ortam sıcaklığının ayarlanması ve kapıların kontrolü gibi işlemleri kolayca gerçekleştirmeleri sağlar (Kantekin et al., 2014).

Wang ve çalışma arkadaşları, kardiyovasküler hastalıkların daha hassas ve erken teşhisine olanak sağlamak amacıyla, giyilebilir ve kompakt bir ultrason yaması tasarlamışlardır. Bu cihaz sayesinde arteriyel kan basıncının sürekli olarak izlenmesi mümkün hale gelmiştir (Wang et al., 2018).

2012 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan sindirilemeyen sensörler, uygulanan tedavilerin organlar üzerindeki etkilerini değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır. İçeriğinde bakır ve magnezyum bulunan bu sensörler, mide asidiyle etkileşime girdiklerinde EKG, kalp atım hızı ve solunum gibi hayati parametrelerin takibine olanak tanımaktadır. Bu tür sensörler, kapsül şeklinde ağız yoluyla alınmakta ve sindirilmeden işlevlerini yerine getirmektedir (Cat, 2018)

Goodwin ve ekibi (2014) ise Google Glass kullanarak tıp öğrencilerine omuz distosisi ve ters doğum gibi acil obstetrik durumların simülasyonunu sağlamış, uygulamanın etkililiğini değerlendirmiştir.

Villar ve arkadaşları (2015), Hexoskin adlı giyilebilir yeleğin kalp ve solunum hızını doğru şekilde ölçüp ölçmediğini incelemiş ve cihazın güvenilir sonuçlar verdiğini belirlemiştir.

Boldu ve ekibi (2018), fiziksel aktiviteleri kesintiye uğratmadan veri toplamayı amaçlayan ve başparmakla kontrol edilen tek elli bir yüzük cihazını değerlendirmiştir.

5.KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Dijital sistemlerde olduğu gibi, giyilebilir teknolojiler de veri gizliliği, kötü amaçlı yazılımlar ve bağlantı bağımlılığı gibi çeşitli güvenlik açıkları ile karşı karşıyadır (Hughes, 2014). Özellikle hastaların mahremiyet hakkı ve tıbbi verilerin gizliliği gibi etik ilkeler doğrultusunda bu tehditlerin ciddiyetle ele alınması gerekmektedir (Aydin, 2008).

Giyilebilir cihazların genellikle mobil işletim sistemleri (Android, iOS) üzerinde çalışması, onları trojan ve reklam yazılımları da dahil olmak üzere geniş çapta kötü niyetli yazılım saldırılarına açık hale getirmektedir (Felt, 2011). Bu yazılımlar bilgi hırsızlığından, hizmet aksatmaya kadar farklı türlerde tehditler oluşturabilmekte, kullanım amaçları bilgisayar korsanlarının yaratıcılığına bağlı olarak çeşitlenmektedir.

Ayrıca giyilebilir cihazların sürekli veri üretmesiyle birlikte, sağlık alanında da büyük veri sorunları ön plana çıkmaktadır. Bu büyük hacimli verilerin güvenli bir şekilde toplanması, depolanması ve analiz edilebilmesi için güvenilir sistem altyapılarına ihtiyaç duyulmaktadır. Doktorların bu verileri etkin biçimde kullanarak tedavi planlarını oluşturması beklenmektedir.

Ancak bu verilerin sağlık hizmetlerine entegre edilmesini zorlaştıran önemli bir unsur, standart veri formatlarının eksikliğidir. Bu eksiklik, farklı sistemlerin birbiriyle uyumlu çalışmasını ve veri paylaşımını güçleştirmektedir. Yine de bu teknolojilerin tıp alanında kullanımı; uzaktan teşhis, öz bakım uygulamaları, tıbbi eğitim destekleri ve maliyetlerin düşürülmesi gibi pek çok avantaj sağlamaktadır.

Sonuç olarak, giyilebilir teknolojilerin yaygınlaşması beraberinde önemli faydalar sunsa da; veri güvenliği, kötü amaçlı

yazılımlar, büyük veri yönetimi ve sistem entegrasyonu gibi risklerin dikkatle ele alınması gerekmektedir. Aksi takdirde, bu tehditler teknolojinin sunduğu olumlu etkileri gölgeleyebilir (Bostancı, 2015).

6.ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Giyilebilir teknolojilerin karşı karşıya olduğu mevcut ya da gelecekte ortaya çıkabilecek tehditleri azaltmak için bazı önlemler alınabilir:

- Bu cihazlarda kullanılan işletim sistemlerinin, yaygın mobil sistemlerin özel sürümleri şeklinde tasarlanması avantaj sağlayabilir. Böylece sadece güvenli yazılımların yüklenmesine izin verilmesi, şüpheli bağlantıların engellenmesi ve cihazda yalnızca tıbbi veri toplayan uygulamaların çalışmasına olanak tanınması gibi kısıtlamalar getirilebilir.
- Farklı sistemlerin ürettiği tıbbi veriler arasında tutarlılık sağlanması için yeni bir standart veri formatının geliştirilmesi gerekebilir. Böylece, veriler tek bir yapı altında toplanarak sistemler arası entegrasyon kolaylaştırılabilir.
- Sürekli veri üreten bu teknolojilerde büyük veri yönetimi için, grafik işlemciler (GPU) gibi yüksek performanslı donanımlar kullanılarak paralel hesaplamalar yapılması uygun bir çözüm olabilir. Bu tür altyapılar, veri işleme sürecinde oluşabilecek darboğazları aşmakta etkili olabilir.
- Veri güvenliği açısından ise yalnızca teknik altyapının değil, aynı zamanda mevcut yasal düzenlemelerin de gözden geçirilmesi ve yeni durumlara uygun şekilde güncellenmesi gerekmektedir. Özellikle şifreleme teknolojileri gibi veri gizliliğini artıran uygulamaların

yanı sıra, mevzuatın da bu gelişmelere paralel biçimde revize edilmesi önemlidir (Bostancı, 2015).

7.SONUÇ

Artan nüfus, bilimsel ve teknolojik ilerlemeler ile bireylerin değişen gereksinimleri, sağlık hizmeti sunumundaki dönüşüm sürecini hızlandırmıştır.

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, bakım kalitesini yükseltmek ve hasta güvenliğini sağlamak amacıyla, klinik kararların güncel ve doğru verilerle desteklenmesi gerekmektedir (Dursun ve Yılmaz, 2021)

Giyilebilir teknolojilerin toplum genelinde benimsenmesi, halk sağlığında önemli ilerlemeler sağlayabilir. Devletler, halkın kullanımına ücretsiz olarak sunacakları yüzük, bileklik gibi sağlık izleme cihazlarını mevcut hastane altyapısıyla entegre ederek bireylerin sağlık durumlarını sürekli takip edebilir. Bu sistem sayesinde, olası salgın hastalıklara hızlı müdahale edilmesi mümkün hale gelir (Demirci, 2018).

Bu teknolojiler yalnızca tanı ve tedavide değil, aynı zamanda tıp ve sağlık eğitiminde de önemli katkılar sağlar. Öğrenciler, teorik bilgilerini pratikte uygulayarak daha etkileşimli ve etkili bir öğrenme süreci geçirebilir (Demirci, 2018).

Her ne kadar şu an için koruyucu sağlık hizmetlerinde ve basit işlemlerde kullanılsalar da, giyilebilir teknolojilerin ilerlemesiyle daha karmaşık tıbbi işlemleri gerçekleştirebilecek donanımların ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Bu teknolojilerin gelişimiyle bireyler, sağlık kurumlarına başvurmadan kendi durumlarını izleyip sistemin sunduğu önerilerle tedavi uygulayabilecek; gerekirse cihazlar hekimlerle doğrudan

iletişime geçerek sağlık müdahaleleri başlatabilecektir. Böylece hem zaman hem de sağlık harcamalarında büyük tasarruf sağlanabilecektir (Demirci,2018).

KAYNAKÇA

Ananthanarayan, S., & Siek, K. A. (2012). Persuasive wearable technology design for health and wellness. In *6th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth)* (pp. 236–240). San Diego, CA.

Aydin, N. (2008). Hasta haklarının hukuki boyutu ve korunma yolları. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 22, 1–12.

Bostancı, E. (2015). Medikal alanda kullanılan giyilebilir teknolojiler: Uygulamalar, karşılaşılan sorunlar ve çözüm nerileri. In *Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi Bildiri Kitabı*, 549–552, Muğla.

Bonato, P. (2010). Advances in wearable technology and its medical applications. In *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 2221–2224). Buenos Aires: IEEE.

Borthwick, A. C., Anderson, C. L., Finsness, E. S., & Foulger, T. S. (2015). Personal wearable technologies in education: Value or villain?. *Journal of Digital Learning in Teacher Education*, 31(3), 85–92.

Boldu, R., Dancu, A., Matthies, D., Cascon, P., & Ransir, S. (2018). Thumb-in-motion: Evaluating thumb-to-ring microgestures for athletic activity. In *Proceedings of the Symposium on Spatial User Interaction* (pp. 150–157).

Cat, W. (2018). This digital pill wants to make following your prescription easier. *PBS NewsHour*. <https://www.pbs.org/newshour/science/following-a-prescription-is-hard-this-digital-pill-wants-to-help> (Erişim tarihi: 25.12.2025).

Chan, M., Estève, D., Fourniols, J. Y., Escriba, C., & Campo, E. (2012). Smart wearable systems: Current status and future challenges. *Artificial Intelligence in Medicine*, 56(3), 137–156.

Connolly, J., Curran, K., Condell, J., & Gardiner, P. (2011). Wearable rehab technology for automatic measurement of patients with arthritis. In *5th International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare (PervasiveHealth)* (pp. 508–509).

Deloitte. (2014). *Healthcare and life sciences predictions 2020*. London: The Creative Studio at Deloitte.

Demirci, ř. (2018a). Giyilebilir teknolojilerin sağlık hizmetlerine ve sağlık hizmet kullanıcılarına etkileri. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(6), 985–992.

Demirci, ř. (2018b). Sağlık hizmetlerinde sanal gerçeklik teknolojileri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 6(1), 35–46.

Duru, A., & Ertaş, G. (2014). Wireless monitoring of body temperature and heart beat rate at home healthcare based on Zigbee technology. In *TIPTEKNO* (pp. 117–119).

Dursun, N., & Yılmaz, E. (2021). Cerrahi hemşireliği alanında giyilebilir teknoloji kullanımı. *IGUSABDER*, 15, 646–656.

Felt, A. P., Finifter, M., Chin, E., Hanna, S., & Wagner, D. (2011). A survey of mobile malware in the wild. In *Proceedings*

of the 1st ACM Workshop on Security and Privacy in Smartphones and Mobile Devices (pp. 3–14). ACM.

Goodwin, J., Elkattah, R. A., & Olsen, M. (2014). Wearable technology in obstetrical emergency simulation: A pilot study. *International Journal of Health Sciences Education*, 2(2), 3.

Hughes, A. (2014). Threat assessment of wearable technology. *UTICA College*.

i-Scoop. (2018). *Wearables market outlook 2020: Drivers and new markets*. <https://www.i-scoop.eu/wearables-market-outlook-2020-drivers-new-markets> (Erişim tarihi: 25.12.2025).

Kantekin, U., Aytekin, U., Uzunoğlu, C. P., & Çekli, S. (2014). Smart home automation system for disabilities. In *TIPTEKNO* (pp. 117–119).

Lewy, H. (2015). Wearable technologies – Future challenges for implementation in healthcare services. *Healthcare Technology Letters*, 2(1), 2–5.

Lichtenberg, F. R., Tatar, M., & Çalışkan, Z. (2014). The effect of pharmaceutical innovation on longevity, hospitalization and medical expenditure in Turkey, 1999–2010. *Health Policy*, 117(3), 1–41.

Lymberis, A., & Dittmar, A. (2007). Advanced wearable health systems and applications. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 26(3), 29–33.

Lymberis, A., & Gatzoulis, L. (2006). Wearable health systems: From smart technologies to real applications. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference* (Suppl., pp. 6789–6792).

Nasir, S., & Yurder, Y. (2015). Consumers' and physicians' perceptions about high tech wearable health products. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 195, 1261–1267.

National Center for Health Statistics. (2009). *Health, United States, 2009: With special feature on medical technology*. Hyattsville, MD: Author.

Oxitone Smart Watch. (n.d.). Retrieved December 25, 2025, from <http://oxitone.com>

Özgüner Kılıç, H. (2017). Giyilebilir teknoloji ürünleri pazarı ve kullanım alanları. *Aksaray Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 9(4), 99–112.

Pai, A. (2014). ABI: 90M wearable devices to ship in 2014.

Page, T. (2015). Barriers to the adoption of wearable technology. *Journal on Information Technology*, 4(3), 1–15.

Park, S., & Jayaraman, S. (2004). E-health and quality of life: The role of the wearable motherboard. In *Wearable Ehealth Systems for Personalised Health Management: State of the Art and Future Challenges*, 108, 239–252.

Pentland, A. (2004). Healthwear: Medical technology becomes wearable. *Computer*, 37(5), 42–49.

Pentland, A. (2005). Healthwear: medical technology becomes wearable. *Studies in Health Technology and Informatics*, 118, 55–65.

Sağbaş, E. A., Ballı, S., & Yıldız, T. (2016). Giyilebilir akıllı cihazlar: Dünü, bugünü ve geleceği. In *XVIII Akademik Bilişim Konferansı*, Aydın.

Sargutan, A. E. (2005). Sağlık teknolojisi yönetimi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 8(1), 113–144.

Sarasohn-Kahn, J. (2013). A role for patients: The argument for self-care. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(1 Suppl.), 16–18.

Swan, M. (2013). The quantified self: Fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data*, 1(2), 85–99.

Sam Solutions. (2019). 2013–2018 arası tele sağlık hastalarının sayısı. <https://www.sam-solutions.com> (Erişim tarihi: 25.12.2025)

Suzuki, T., Tanaka, H., Minami, S., Yamada, H., & Miyata, T. (2013). Wearable wireless vital monitoring technology for smart health care. In *7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT)* (pp. 1–4).

Tehrani, K., & Andrew, M. (2014). Wearable technology and wearable devices: Everything you need to know. *Wearable Devices Magazine*.

Thorp, E. O. (1998). The invention of the first wearable computer. In *Second International Symposium on Wearable Computers; Oct 19–20*, (pp. 4–8), Pittsburgh, PA, USA.

Wang, C., Li, X., Hu, H., et al. (2018). Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nature Biomedical Engineering*, 2(9), 687–695.

Wang, L., Lo, B., & Yang, G.-Z. (2007). Multichannel reflective PPG earpiece sensor with passive motion cancellation. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 1(4), 235–241.

Villar, R., Beltrame, T., & Hughson, R. (2015). Validation of the Hexoskin wearable vest during lying, sitting, standing and walking activities. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 40(10), 1019–1024.

Yang, B. H., & Rhee, S. (2000). Development of the ring sensor for healthcare automation. *Robotics and Autonomous Systems*, 30(3), 273–281.

Kanser Hastalarında Kardiyak Rehabilitasyon

1 Selim YALÇIN Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale drselimyalcin@gmail.com 0000-0003-1970-2849

2 Merve ASLAN Uz. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale merve.aslan.dr@gmail.com 0009-0001-1868-3079

3 Turgut KÜLTÜR Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. Kırıkkale kurgut@hotmail.com 0000-0002-2420-5153

GİRİŞ

Kanser tedavilerindeki gelişmeler yaşam süresinin uzamasına ve geç dönemde komplikasyon görülme sıklığının artmasına neden olmuştur. Kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kardiyomiyopati, aritmi, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyotoksik etkilerle ilişkilidir. Kemoterapi ajanları, potansiyel topoizomera 2 beta inhibisyonu aracılığıyla oksidatif stresi artırarak kardiyomiyosit hasarına neden olabilir. Antrasiklinler, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 inhibitörleri ve radyoterapi gibi tedaviler; miyokardiyal fibrozis, perikardit, sol ventrikül disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kardiyak rehabilitasyon; kalp hastalarında fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik halini geliştirmeye yönelik, multidisipliner aktiviteler bütünüdür (1-5).

Onkoloji hastalarında da kardiyak rehabilitasyon ;kanser tedavisine bağlı gelişen kardiyak toksisiteyi, inflamatuvar yanıtları, vasküler hasarı önlemeyi ve tedavi etmeyi amaçlayan multidisipliner kapsamlı bir girişimdir. Önemi giderek artan kardiyak rehabilitasyon egzersiz eğitimi, yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörü yönetimi, psikososyal destek ve hasta eğitimi gibi unsurları içerir. Kullanılacak rehabilitasyon modelinin hastaların klinik özellikleri ve progresyonuna göre yeniden düzenlenmesi ; kemoterapiye bağlı yorgunluk, kas kaybı ve inflamasyon gibi kardiyovasküler komplikasyon oranlarını azaltmakta, tedaviye uyum, uzun dönem sağkalım, kardiyorespiratuvar kapasite, fiziksel kapasite yaşam kalitesi artmakta ve psikolojik destek gibi çok yönlü olumlu etkiler daha da ileri taşımaktadır. Sonuçta hem kardiyovasküler hem de onkolojik sonuçlar iyileşmekte yaşam kalitesi anlamlı düzeyde artmaktadır . En önemlisi kardiyorespiratuvar kapasitenin artırılması, kanser hastalarında sağkalım süresiyle doğrudan ilişkilidir. VO₂max düzeyindeki artışın mortaliteyi azalttığı, fiziksel dayanıklılığı, yaşam kalitesini ve prognozu iyileştirdiği saptanmıştır. Bu nedenle her geçen gün kardiyonkoloji rehabilitasyonu, hem koruyucu hem de tedavi edici bir strateji olarak onkolojik bakımın ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir (1,2,6-14).

1.KARDİYAK REHABİLİTASYONDA DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TEST VE ÖLÇEKLER ÖRNEKLERİ:

Fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla Altı Dakika Yürüme Testi,yorgunluk düzeyini belirlemek için Piper Yorgunluk Skalası,yaşam kalitesini ölçmek için Kısa Form-36

(SF-36), kardiyorespiratuar uygunluk değerlendirmelerinde Bisiklet Testi ile Modifiye Bruce Protokolü, egzersiz sırasında harcanan efor BORG Skalası, genel kas kuvveti dinamometre ve bir maksimum tekrar testi (1-RM) ile değerlendirilebilir. El kas gúcünü belirlemek için JAMAR cihazı kullanılabilir. Sedanter yaşam tarzı ve fiziksel aktivite düzeyleri akselerometre ile değerlendirilebilir; egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) yapılabilir. Hastaların semptomları Memorial Symptom Değerlendirme Ölçeği ile analiz edilebilir. Akciğer kanseri hastalarında tüm vücut pletismografisi, vital kapasite, ekspiratuar rezerv volüm ve zorlu ekspirasyon volümü ölçümlerine başvurulabilir. Akciğer kanseri hastalarının son bir haftalık fiziksel aktiviteleri Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ile değerlendirilebilir; kardiyovasküler risk düzeyleri ise Framingham Risk Skoru (FRS) ile hesaplanabilir. Ayrıca kan sayım testleri ve biyobelirteçleri de değerlendirilebilir (4).

2 EGZERSİZ

Kardiyak rehabilitasyonun olmazsa olmazıdır ve belirli durumlara dikkat ederek onkolojik tedavi (kemoterapi, radyoterapi, vs) gören hastalarda güvenle uygulanabilmektedir. Yapılandırılmış egzersiz programları kanserden sağ kalanlarda peak oksijen tüketimine (kardiyorespiratuar uygunluğa) olumlu etki eder . Kemoterapi sonrasında ortaya çıkabilecek kardiyovasküler işlev azalması göz önünde bulundurularak, egzersiz programına başlangıçta düşük-orta yoğunlukta aktivitelerle başlanmakta ve egzersiz şiddeti zamanla aşamalı olarak artırılmaktadır. Meme kanseri tedavisi sürecindeki rehabilitasyon protokollerinin bireyselleştirilmesinin, egzersize uyumu ve rehabilitasyonun etkinliği artırdırmakla yaşam kalitesinde iyileşmelerle birlikte onkolojik sonuçlar üzerinde olumlu katkılar sağlamaktadır. VO₂max seviyelerindeki artış, sağkalım süresiyle doğrudan ilişkili bulunmuş; bu nedenle egzersiz temelli rehabilitasyonun prognoz üzerinde belirleyici bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Aerobik egzersizler, miyokardiyal oksijen tüketiminin verimliliğini artırarak kalp fonksiyonlarını desteklerken; direnç egzersizleri kas kütesinin korunmasına yardımcı olur ve gerek kansere gerekse tedaviye bağlı gelişen yorgunluk hissini ve sarkopeniyi azaltır. Ayrıca, egzersiz sırasında salınan anti inflamatuar mediatörlerin tümöre karşı immün yanıtı güçlendirdiği de ileri sürülmüştür. Bu fizyolojik etkiler, kardiyovasküler sistemin sağlığının korunmasına katkı sağlarken aynı zamanda kanser tedavisinin etkinliğini de artırabilir.

Kanser hastalarında direnç egzersizleri, aerobik egzersizleri, ısınma ve soğuma periyotlarını ve germe egzersizlerini kapsayan kişiye özgü hale getirilmiş programlar önerilmektedir. Aerobik ve direnç egzersizlerinin fonksiyonel kapasite, kardiyorespiratuar ve kardiyovasküler uygunluk, yaşam kalitesi,yorgunluk gibi kansere bağlı ortaya çıkan yaygın sonuçların iyileştirilmesinde güçlü; kemik sağlığı ve uyku kalitesinde ise orta düzeyde yararlı etkileri saptanmıştır (1-9,15,16)

Meme kanserli bireylerde haftalık fiziksel aktivite düzeyi 9 MET saat ve üzerinde ise kardiyovasküler komplikasyonlara yakalanma olasılığının istatistiksel anlamlı azalmaktadır . 12 haftalık aerobik eğitimi ve haftada iki gün uygulanan direnç eğitimi altı dakika yürüme testi sürelerini olumlu etkilemektedir.Erken evre meme kanseri olan sedanter, aşırı kilolu veya obez kadınlarda yapılan çalışmada uygulanan 16 haftalık aerobik ve direnç egzersizlerinin 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı, metabolik sendrom sarkopenik obezite ve bunlarla

ilişkili biyokimyasal parametrelerde faydalı etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Meme ve kolorektal malignitelerden sağ kalanlarda aerobik egzersizlerin peak VO₂'yi arttırdığı saptanmıştır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularında kardiyopulmoner egzersizlerin semptomları hafifleterek egzersiz kapasitesini arttırmaktadır

Yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik eğitimin, testis kanserinden sağ kalanlarda peak VO₂'yi, vasküler fonksiyonları ve Framingham risk skorunu iyileştirdiği belirtilmiştir.

Orta yoğunlukta aerobik egzersiz protokolü, kanserli bireyler için 6–12 haftalık bir süreçte, haftada 3–5 gün ve toplamda 150 dakikalık süreyle uygulanabilir. Egzersiz şiddeti, Borg ölçeğine göre algılanan eforun 4–6 düzeyinde olması ve kardiyopulmoner egzersiz testiyle belirlenen maksimum kalp hızının %50–70'inin hedeflenmesi esas alınarak belirlenmelidir.

Direnç ve endurans egzersizleri, kardiyovasküler performansı yükseltici, kas atrofisini, güç azalmasını önleyici anabolizan ve antienflamatuar etkileri sebebi ile kanserli hastalarda sık kullanılır. Direnç egzersizleri, temel kas gruplarını hedefleyerek kaslar yorulana kadar 8-10 tekrar ile haftada 2-3 gün yapılmalıdır. Kuvvet kazanımını desteklemek amacıyla, egzersizlerin yavaş ya da orta tempoda ve artan yük ile set sayısı kademeli olarak artırılarak uygulanması önerilmektedir(4).

Orta yoğunlukta egzersiz depresyon ve anksiyeteyi azaltır, uyku kalitesi ve yaşam kalitesini artırır. Bu bağlamda egzersiz temelli rehabilitasyonun meme kanseri gibi spesifik hasta gruplarında da benzer faydalar sağlar(17,18) .

Egzersiz protokolleri güvenliğini artırmak ve tedavi yanıtı izlenmesini kolaylaştırmak amacı ile egzersiz dozu ve yoğunluğu programın en başında egzersiz testleriyle tedavi sürecine, hastanın kardiyovasküler risk düzeyine, aerobik kapasitesine, kardiyovasküler yanıtlarına ve egzersiz toleransına , psikolojik, klinik özelliklerine göre kişiye özgü hale getirilir. Nabız, ritim ve kan basıncı izlemi ile güvenlik ve olası komplikasyonlar erken dönemde saptanır(19,20).

Kardiyopulmoner egzersiz testinde, kan basıncının 160/90 mmHg'nin üzerinde olmaması, egzersiz yanıtının normal kabul edilmesi açısından önem taşır. Test sırasında iskemik değişikliklerin, ventriküler veya arteriyel aritmilerin görülmemesi ve oksijen saturasyonunun korunması gereklidir. Ayrıca, altı dakikalık yürüme testi sırasında dinlenme anında da benzer kan basıncı değerlerinin sürdürülmesi beklenmektedir.

Egzersiz programlarının güvenli şekilde uygulanabilmesi için bazı hematolojik ve klinik kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Hemogloblin düzeyinin 80 g/l, nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9$ /mikrolitre ve trombosit sayısının 50×10^9 /mikrolitre altında olması ile birlikte vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerinde seyretmesi egzersiz için kontrendikasyon oluşturur. Ek olarak, egzersiz sırasında gelişen akut gastrointestinal semptomlar, son 24 saat içinde kusma öyküsü, bilişsel bozukluklar ve görsel algıdaki değişiklikler dikkatle izlenmelidir (4,14, 18,22).

3 PSİKOSOSYAL DESTEK VE BESLENME DANIŞMANLIĞI

Kardiyak rehabilitasyonun psikososyal bileşenleri tedaviye uyumu yanısıra yaşam kalitesini de olumsuz etkileyebilen ve kanser hastalarında sık olan depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon gibi psikolojik sorunların yönetiminde önemlidir. Kardiyologlar, onkologlar, fizyotristler, fizyoterapistler, psikologlar, beslenme uzmanları ve sosyal hizmet uzmanlarından oluşan multidisipliner rehabilitasyon ekipleri hastaların ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiş destek sunar. Beslenme danışmanları, hastalığa ve kemoterapiye bağlı gelişen anoreksi, kilo kaybı ve metabolik bozukluklara yönelik müdahalelerle hastaların sağlık durumunu desteklemektedirler. Bu bütüncül yaklaşım, hastaların tedavi sürecine aktif katılımını teşvik ederek hem fiziksel hem de psikolojik iyilik halini daha ileri seviyelere taşımaktadır (8,17,22,23).

4 TELE-REHABİLİTASYON VE DİJİTAL UYGULAMALAR

Multidisipliner yaklaşımla yürütülen bu programlarda telerehabilitasyon gibi dijital çözümlerin gelişmesi, özellikle ulaşım zorluğu yaşayan hastalarda erişimi kolaylaştırmaktadır (24).

Tele-rehabilitasyon, özellikle ulaşım zorluğu yaşayan veya fiziksel kısıtlılığa sahip kanser hastalara önemli bir alternatif olmuştur. Mobil uygulamalar, giyilebilir teknolojiler ve sanal danışmanlık sistemleri sayesinde hastalar egzersizlerini ev ortamında ve güvenli biçimde sürdürebilmektedir .

Bu dijital araçlar; nabız, kan basıncı, aktivite süresi ve egzersiz yoğunluğu gibi parametreleri kaydederek sağlık profesyonellerine gerçek zamanlı veri aktarımı sağlayarak tedavi sürecinin uzaktan izlenmesine olanak tanımaktadır. Kırsal bölgelerde yaşayan hastalar için tele-rehabilitasyon, tedaviye erişimi kolaylaştırmakta; aynı zamanda motivasyonu artırarak programın sürdürülebilirliğini desteklemektedir. Özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde bu yaklaşım, rehabilitasyon hizmetlerinin kesintisiz devam etmesini sağlamıştır. Tüm bunlar dijital sağlık teknolojilerinin kardiyo-onkoloji alanındaki önemini göstermektedir (22,25).

5 KANSER TÜRLERİNE ÖZGÜ REHABİLİTASYON STRATEJİLERİ

Kardiyak rehabilitasyon programları, kanser türlerine göre uygun adaptasyonlar yapılmış stratejilerle planlanmalıdır. Özellikle meme kanserlerinde sol meme radyoterapisi ile kardiyak toksisite riski artmaktadır. Bu hastalarda, egzersiz programlarına düşük yoğunlukta başlanması önerilmektedir. Böylece, miyokardiyal yüklenme sınırlanır, kardiyovasküler komplikasyonları azalır, egzersiz uyumu kolaylaşır (18). Kolorektal kanser olgularında ise pelvik bölgeye uygulanan radyoterapi dolaşım ve otonom regülasyonu olumsuz etkileyebileceğinden, solunum egzersizleri ve direnç antrenmanları ile hem dolaşım sisteminin desteklenmesi hem de kas gücünün korunması hedeflenmektedir (13).

6 GELECEĞİN PERSPEKTİFLERİ VE ÖNERİLER

Gelecekte rehabilitasyon stratejilerinin genetik profillere ve biyobelirteç temelli risk analizlerine göre kişiselleştirilmesi beklenmektedir. Yapay zeka destekli büyük veri analizleriyle bireylerin kardiyovasküler yanıtları tahmin edilerek daha etkili protokoller geliştirilebilir böylece klinik etkinlik artırılarak, hasta odaklı ve hedefe yönelik bakım

modelleri hayata geçirilebilir. Kardiyak rehabilitasyon programlarının onkoloji kliniklerine entegrasyonu yaygınlaştırılmalıdır. Rehabilitasyon programlarının erişilebilirliğini artırmak amacıyla tele-rehabilitasyon ve dijital sağlık teknolojileri daha etkin kullanılmalıdır. Mobil uygulamalar ve giyilebilir cihazlar ile hastaların uzaktan izlenmesi mümkündür. Bu sistemlerin yaygınlaştırılması, özellikle kırsal bölgeler için tedaviye erişimi ve program sürdürülebilirliği de destekleyecektir (1,11,25) .

Rehabilitasyon protokollerinin kanser türüne, tedavi sürecine ve kardiyovasküler risk düzeyine göre bireyselleştirilmesi daha ileri noktalara taşınarak sonuçlar daha da iyileştirilebilir. Bu bağlamda, egzersiz testleri ve biyobelirteç temelli değerlendirmelerle hastaların fizyolojik yanıtları izlenmeli ve programlar dinamik biçimde güncellenmelidir. Kardiyo-onkoloji rehabilitasyonunun sağlık politikaları içinde daha görünür hale gelmesi için ulusal rehberler ve finansal destek mekanizmaları oluşturulmalıdır (2,10,11,20).

SONUÇ

Özellikle kemoterapi ve radyoterapiye bağlı kardiyotoksisite riski taşıyan hastalarda, egzersiz temelli uygulamalar, psikososyal destek, bireyselleştirilmiş programlar ve dijital çözümler aracılığıyla yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler sağlanabilmektedir . Multidisipliner yaklaşım, hem kardiyovasküler hem de onkolojik parametrelerin eş zamanlı olarak ele alınmasını mümkün kılmakla birlikte tedavi sürecinin bütüncül yönetimini desteklemektedir .

Yapay zeka destekli dijital uygulamalar, hastaların egzersize verdiği yanıtları gerçek zamanlı olarak izleyerek gerçekleştirebilecek komplikasyonları erken dönemde tespit edebilir. Hastaların sağlık parametrelerini dijital sistemler ile takibi sağlık okuryazarlığını artırarak ve öz-yönetim becerilerini geliştirmektedir. Sonuçta sağlık hizmetleri daha verimli, erişilebilir ve kişiye özgü hale gelmektedir.

Kaynaklar

1. Gilchrist, S. C., Barac, A., Ades, P. A., Alfano, C. M., Franklin, B. A., Jones, L. W., ... & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. (2019). Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 139(21), e997-e1012.
2. .Akhter, N., & Dent, S. (2023). Cardio-Oncology Rehabilitation Programs—The Next Phase in Improving Care for Cancer Survivors. *JAMA cardiology*, 8(12), 1128-1130.

3. Sase, K., Kida, K., & Furukawa, Y. (2020). Cardio-Oncology rehabilitation-challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. *Journal of Cardiology*, 76(6), 559-567.
4. Ata, G., & Yurdalan, S. U. (2024). Kanserli Olgularda Kardiyak Rehabilitasyon Perspektifi. *Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences*, (22), 433-445.
5. İğrek, S., & yurdalan, S. U. (2022). Kardiyak Rehabilitasyon Kanıta Dayalı Yaklaşımdır: Bir Sistematik Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences/Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1).
6. Lakoski, S. G., Eves, N. D., Douglas, P. S., & Jones, L. W. (2012). Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(5), 288-296.
7. Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., Johannesen, H. H., Becker, J. C., Pedersen, K. S., Dethlefsen, C., Nielsen, J., Gehl, J., Pedersen, B. K., Straten, P., & Hojman, P. (2016). Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism*, 23(1), 554–562.
8. Elad, B., Habib, M., & Caspi, O. (2022). Cardio-oncology rehabilitation—present and future perspectives. *Life*, 12(7), 1006
9. Dittus, K. L., Lakoski, S. G., Savage, P. D., Kokinda, N., Toth, M., Stevens, D., ... & Ades, P. A. (2015). Exercise-based oncology rehabilitation: leveraging the cardiac rehabilitation model. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 35(2), 130-139.
10. Fakhraei, R., Peck, S. S., Abdel-Qadir, H., Thavendiranathan, P., Sabiston, C. M., Rivera-Theurel, F., ... & Adams, S. C. (2022). Research quality and impact of cardiac rehabilitation in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cardio Oncology*, 4(2), 195-206.
11. Viamonte, S. G., Joaquim, A. V., Alves, A. J., Vilela, E., Capela, A., Ferreira, C., ... & Ribeiro, F. (2023). Cardio-oncology rehabilitation for cancer survivors with high cardiovascular risk: a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*, 8(12), 1119-1128.
12. Taylor, R. S., Dalal, H. M., & McDonagh, S. T. (2022). The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nature Reviews Cardiology*, 19(3), 180-194.

13. Rickard, J. N., Eswaran, A., Small, S. D., Bonsignore, A., Pakosh, M., Oh, P., & Kirkham, A. A. (2021). Evaluation of the structure and health impacts of exercise-based cardiac and pulmonary rehabilitation and prehabilitation for individuals with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 739473.
14. Williamson, T., Moran, C., Chirico, D., Arena, R., Ozemek, C., Aggarwal, S., ... & Laddu, D. (2021). Cancer and cardiovascular disease: the impact of cardiac rehabilitation and cardiorespiratory fitness on survival. *International journal of cardiology*, 343, 139-145.
15. Coma N, Moral S, Ballesteros E, Eraso A, Ventura M, Pujol E, Brugada R. Current evidence on the benefit of exercise in patients: Effects on cardiovascular mortality, cardiotoxicity, and quality of life. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3352.
16. Spence, R. R., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2010). Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer treatment reviews*, 36(2), 185-194.
17. Dolan, L. B., Barry, D., Petrella, T., Davey, L., Minnes, A., Yantzi, A., ... & Oh, P. (2018). The cardiac rehabilitation model improves fitness, quality of life, and depression in breast cancer survivors. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 38(4), 246-252.
18. Upshaw, J. N. (2023). Cardiac Rehabilitation During Breast Cancer Treatment. *JACC: Advances*, 2(6), 100451.
19. Bartels, M. N., Whiteson, J. H., Alba, A. S., & Kim, H. (2006). Cardiopulmonary rehabilitation and cancer rehabilitation. 1. Cardiac rehabilitation review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87(3), 46-56.
20. Wittekind, S. G., & Gilchrist, S. C. (2021). Exercise testing and cardiac rehabilitation in patients treated for cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(4), 870-876.
21. Cuthbertson, C. C., Pearce, E. E., Valle, C. G., & Evenson, K. R. (2020). Cardiac rehabilitation programs for cancer survivors: a scoping review. *Current epidemiology reports*, 7(2), 89-103.
22. Parent, S., Pituskin, E., & Paterson, D. I. (2016). The cardio-oncology program: A multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(7), 943-951.

23. He Y, Han X, Zou W, Liu X, Sun N, Zhou F. Telerehabilitation programs for cancer patients and survivors: a systematic review protocol. 2022;12(2):e052176.
24. Batalik, L., Filakova, K., Radkovcova, I., Dosbaba, F., Winnige, P., Vlazna, D., ... & Pepera, G. (2022). Cardio-oncology rehabilitation and telehealth: rationale for future integration in supportive care of cancer survivors. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 858334

KANSER, D VİTAMİNİ VE VİTAMİN D RESEPTÖRÜ

1 Selim YALÇIN Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD.

Kırıkkale drselimyalcin@gmail.com 0000-0003-1970-2849

2 Merve ASLAN Uz. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD.

Kırıkkale merve.aslan.dr@gmail.com 0009-0001-1868-3079

3 Turgut KÜLTÜR Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

Kırıkkale kurgut@hotmail.com 0000-0002-2420-5153

GİRİŞ

Kanser, tüm dünyada başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kanserde yeni tedavi yöntemleri arayışlarında D vitamini dikkat çekmektedir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D3), nükleer bir reseptör olan Vitamin D Reseptörü (VDR) aracılığıyla etki ederek, kanser hücrelerinin davranışını etkileyen çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenlemektedir. D vitamini ve VDR sinyal yolağının hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozun indüksiyonu, anjiyogenezin baskılanması, immünomodülasyon ve hücrel farklılaşmanın teşviki gibi mekanizmalardaki rolü kanser gelişimine ve ilerlemesine müdahale fırsatları sunabilir.

D vitaminin kemik ve kalsiyum metabolizmasının yanı sıra immünomodülasyon gibi birçok biyolojik hadisede önemli rolleri vardır. D vitamininin aktif metaboliti olan kalsitriol, genom çapında binlerce bölgeye bağlanabilen ve yüzlerce genin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak modüle edebilen bir transkripsiyon faktörü olan Vitamin D Reseptörü (VDR) üzerinden işlev görür. Bu geniş etki mekanizması, D vitamini sinyal yolağının onkoloji dahil olmak üzere birçok patolojinin etyopatogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1-3).

D vitamini seviyesi ile kanser insidansı ve prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (4). Düşük D vitamini seviyeleri, kolorektal, meme ve birçok kanserde bir risk faktörüdür (5,6). Kalsitriolün, kanserdeki kontrolsüz malign proliferasyonu durdurabildiği, apoptozu tetikleyebildiği, anjiyogenez baskılayabildiği ve neoplazik hücrelerin daha az

agresif bir fenotipe farklılaşmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (3). Bu çok yönlü anti-tümör aktivitesi, D vitamini-VDR eksenini kanser önleme ve tedavisinde oldukça önemli bir hedef haline getirmektedir (7).

1 VİTAMİN D METABOLİZMASI VE VDR SİNYAL YOLAĞI

D vitamini cildin UVB radyasyonuna maruz kalmasıyla üretilir veya diyetle alınır (1). Bu inaktif prekürsörler, karaciğerde 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] formuna dönüştürülür. Bu metabolit D vitaminin en güvenilir göstergesidir (5). İkinci ve kritik aktivasyon basamağı, böbreklerde veya VDR eksprese eden ekstra-renal dokularda 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve biyolojik olarak en aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) üretilir (2). Birçok kanser hücresinin kendi kalsitriolünü üretebilme kapasitesi, sistemik kalsiyum dengesini bozmadan otokrin/parakrin yollarla doğrudan anti-tümör etkiler göstermesine yardımcı olur (8).

Kalsitriol, nükleer hormon reseptörleri süper ailesinin bir üyesi olan VDR'ye bağlanarak Retinoid X Reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturmasını sağlar. Bu VDR-RXR kompleksi, hücre çekirdeğine ulaşarak hedef genlerin promotör bölgelerindeki Vitamin D Yanıt Elementlerine (VDRE) bağlanır (1,2). Böylece klasik biyolojik etkilerinin oluşmasının yanı sıra transkripsiyonel mekanizma harekete geçerek hücre döngüsü, apoptoz, farklılaşma ve immün yanıt gibi birçok süreci kontrol eden yüzlerce genin ekspresyonunu düzenler (4).

2 KANSERDE VİTAMİN D VE VDR'İN ROLLERİ

2.1. Hücre Proliferasyonunun İnhibisyonu ve Hücre Döngüsü Düzenlemesi

Kalsitriol-VDR kompleksinin en iyi bilinen anti-kanser etkilerinden olup hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurabilme özelliğidir (1). Bu etki, siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri olan p21 ve p27 genlerinin transkripsiyonunu artırmasıyla gerçekleşir (8). Bu inhibitörler, hücre döngüsünü ilerleten Siklin/CDK komplekslerini bloke ederek hücrenin S fazına (DNA sentezi) geçişini engeller (2). Bu mekanizma, D vitamininin özellikle meme ve kolon kanserindeki anti-proliferatif etkinliğinin temelini oluşturur (5).

2.2. Apoptozun İndüklenmesi

D vitamini, kanser hücrelerinin apoptozdan kaçınmasını engelleyebilir (3). Kalsitriolün, pro-apoptotik BAX gibi proteinlerin ekspresyonunu artırır, anti-apoptotik BCL-2 proteininin seviyelerini düşürür ve böylece mitokondriyal apoptoz yolağını tetikler (4). Pankreas kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalar, D vitamininin apoptozu indükleyerek

tümör büyümesini baskılayabildiğini göstermiştir (9). D vitamini bu özellikleriyle birlikte kemoterapötik ajanların sitotoksik etkisini artıran potansiyel bir adjuvan olabilir (7).

2.3. Anjiyogenezin Baskılanması

Tümörün büyümesi ve metastazı için anjiyogenez önemli bir faktördür. D vitamini, anjiyogenezin en güçlü uyarıcılarından biri olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonunu baskılayarak güçlü anti-anjiyojenik özellik gösterir (1,3). Bu mekanizma, tümörün beslenmesini ve oksijen alımını engelleyerek büyümesini ve metastaz yapma ihtimalini azaltır.

2.4. Enflamasyon ve İmmünmodülasyon

D vitamini, güçlü bir immünomodülatör ve anti-enflamatuar ajandır (2). Kalsitriol, pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini yöneten merkezi bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) sinyal yolağını inhibe eder (4). Bu sayede tümörün çevresindeki kronik enflamasyonu azaltır. Ayrıca, anti-tümör immün yanıtında rol oynayan T hücreleri ve dendritik hücreler gibi hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyerek kansere karşı vücudun savunmasını güçlendirebilir (10)

2.5. Hücrel Farklılaşma

D vitamini, bazı kanser hücrelerinin daha olgun ve daha az malign bir fenotipe doğru farklılaşmasını sağlayabilir (3). Bu etki, hücrelerin proliferatif kapasitelerini kaybetmelerine ve E-kadherin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmalarına yol açar, bu da tümörün invaziv potansiyelini azaltır (8).

3 BAZI KANSER TÜRLERİNDE VİTAMİN D VE VDR İLİŞKİSİ

3.1 Meme Kanseri

Meme kanseri, D vitamini ilişkisinin en yoğun araştırıldığı maligniteler arasındadır (5). D vitamininin yüksek düzeyleri, meme kanseri riskini azaltabilir ve prognozu iyileştirebilir (8). Normal meme dokusu ve kanser hücreleri, kalsitriolü lokal olarak üretebilen ve buna yanıt verebilen bir sisteme sahiptir (5). D vitamini sinyalinin, tümör büyümesini ve metastazı etkileyen RNA'ların (lncRNA) ekspresyonunu düzenleyerek meme kanserine karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (11).

3.2 Kolorektal Kanseri

Kolorektal kanser (KRK), D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (6). D vitamininin KRK'deki koruyucu etkileri, anti-proliferatif etkilerinin yanı sıra bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirmesini de içerir (12). VDR, bağırsak epitel hücreleri arasındaki bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyerek bağırsak bütünlüğünü korur (13). Ayrıca D vitamini, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyerek ve lokal immün yanıtı düzenleyerek kanser önleyici etkiler gösterir (12).

3.3 Akciğer Kanseri

Akciğer epitel hücreleri VDR eksprese eder ve kalsitriol üretebilir (14). Preklinik çalışmalar, kalsitriolün akciğer kanseri hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (3). Ayrıca, VDR genindeki belirli polimorfizmlerin akciğer kanseri riskini etkileyebileceğine dair çeşitli kanıtlar saptanmıştır (14).

3.4 Tiroid Kanseri

VDR, hem normal tiroid hücrelerinde hem de tiroid kanseri hücrelerinde eksprese edilmektedir. Sistemik bir derlemede, D vitamini sinyal yolağı ile ilgili genlerdeki polimorfizmlerin tiroid kanseri gelişim riski ile ilişkili olabileceğini ortaya konmuştur. Düşük D vitamini düzeyleri, tiroid kanserli hastalarda daha agresif seyir ile ilişkili bulunmuştur (15).

3.5 Pankreas Kanseri

Pankreas kanserindeki yoğun stromal yapı, tedaviye direnç mekanizmalarından biridir. Araştırmalar, D vitamini sinyalinin bu stromayı hedefleyebileceğini ortaya koymuştur. Kalsitriol, pankreatik stellat hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek stromanın enflamatuvar ve fibrotik özelliklerini azaltmakta; bu durum ise kemoterapötik ajanların tümör dokusuna daha etkin penetrasyonunu sağlayabilmektedir (9).

3.6 Malign Melanom:

Mevcut araştırmalar VDR ekspresyonunun melanom hücrelerinde büyüme üzerinde etkili olabileceğini ve kalsitriolün in vitro modellerde melanom hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir (16).

3.7 Serviks Kanseri:

İn vitro çalışmalar, kalsitriolün serviks kanseri hücrelerinde proliferasyonu ve invazyonu azaltabileceğini göstermiştir. Ancak D vitamini eksikliği ile HPV enfeksiyonu veya serviks kanseri riski arasındaki ilişki henüz net bir şekilde kanıtlanamamıştır (17).

3.8 Karaciğer Kanseri:

Düşük D vitamini seviyeleri, hepatosellüler karsinom için bir risk faktörü olabilir ve VDR sinyali karaciğerdeki enflamasyonu ve fibrozisi azaltabilir (18).

Mide, Baş-Boyun, Ağız Kanseri: Düşük D vitamini düzeyleri bu kanserlerde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (19,10,20).

4 VDR POLİMORFİZMLERİ VE KANSER RİSKİ

VDR genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), bireylerin kanser riskini etkileyebilmektedir. Bu polimorfizmlerin (FokI, BsmI, ApaI, TaqI gibi) kanser riski üzerindeki etkisi, kanser türüne ve özellikle etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir (21). Örneğin, belirli VDR polimorfizmlerinin akciğer ve tiroid kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,15). Bu bulgular, genetik faktörlerin D vitamini aracılı yanıtlarda önemli olduğunu göstermektedir.

5 D VİTAMİN TAKVİYESİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Preklinik ve epidemiyolojik kanıtların gücüne rağmen, D vitamini takviyesi üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (7). SUNSHINE çalışması, ileri evre kolorektal kanserli hastalarda yüksek doz D vitamini takviyesinin tedaviye ek olarak kullanıldığında progresyonsuz sağkalımı 13 ay bulmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (22). VITAL çalışması, 50 yaş ve üzeri bireylerde günlük 2000 IU D vitamini takviyesinin genel kanser mortalitesini %13 oranında azalttığını göstermiştir (23). Bir meta analizi kanser tanısı aldıktan sonra D vitamini takviyesi kullanımının genel sağkalımı %13 oranında iyileştirdiğini göstermiştir (24).

Bu durumun, çalışmalardaki dozların yetersizliği, katılımcıların başlangıç D vitamini düzeylerindeki farklılıklar veya genetik faktörler gibi nedenler olabilir. Gelecekteki araştırmalar, optimal doz belirlenmeli ve hastanın genotipi, kanser türü gibi faktörlere göre kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmelidir. Bu bağlamda D vitamini kemoterapi ve immünoterapi gibi standart tedavilerle kombine edilerek sinerjistik etkiler oluşturma potansiyeli taşımaktadır (7,9).

SONUÇ

D vitamini-VDR sinyal eksenini, kanser biyolojisinin hemen her aşamasına etki eden karmaşık ve çok yönlü bir düzenleyici sistemlerden biridir. Hücre proliferasyonunu kontrol

etmekten apoptozu tetiklemeye, immün mikroçevreyi modüle etmekten metastazı engellemeye kadar uzanan birçok etkilere sahip olması, onu onkoloji alanında önemli bir molekül haline getirir (4). Yeterli D vitamini düzeyinin devamlılığının sağlanması birçok kansere karşı koruyucu olabileceği ve mevcut tedavilerin etkinliğini artıracabileceği düşünülmektedir. Bu potansiyelin kliniğe başarılı bir şekilde aktarılması, dozaj, zamanlama, hasta seçimi ve genetik faktörler gibi değişkenleri dikkate araştırma stratejileri gerektirmektedir. D vitamini, çok yönlü biyolojik etkileri sayesinde kanserle mücadelede umut vadeden ve terapötik açıdan değerli bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

- 1.Seraphin, G., Rieger, S., Hewison, M., Capobianco, E., & Lisse, T. S. (2023). The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 231, 106308.
- 2.Carlb rg, C., & Muñoz, A. (2022, February). An update on vitamin D signaling and cancer. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 79, pp. 217-230). Academic Press.
- 3.Varghese, J. E., Balasubramanian, B., Velayuthaprabhu, S., Thirunavukkarasu, V., Rengarajan, R. L., Muruges, E., ... & Anand, A. V. (2021). Therapeutic effects of vitamin D and cancer: An overview. *Food Frontiers*, 2(4), 417-425.
- 4.Dallavalasa, S., Tulimilli, S. V., Bettada, V. G., Karnik, M., Uthai , C. A., Anantharaju, P. G., ... & Madhunapantula, S. V. (2024). Vitamin D in cancer prevention and treatment: A review of epidemiological, preclinical, and cellular studies. *Cancers*, 16(18), 3211.
- 5.Vanhevel, J., Verlinden, L., Doms, S., Wildiers, H., & Verstuyf, A. (2022). The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer*, 29(2), R33-R55.
- 6.Peixoto, R. D. A., de Carvalho Oliveira, L. J., de Melo Passarini, T., Andrade, A. C., Diniz, P. H., Prolla, G., ... & Ng, K. (2022). Vitamin D and colorectal cancer A practical review of the literature. *Cancer Treatment and Research Communications*, 32, 100616.
- 7.Klena, L., Galvankova, K., Penesova, A., & Krizanova, O. (2024). Vitamin D supplementation in cancer prevention and the management of cancer therapy. *Neoplasma*, 71(4).

8. Welsh, J. (2021). Vitamin D and breast cancer: Mechanistic update. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*, 5(12), e10582.
9. Wei, D., Wang, L., Zuo, X., & Bresalier, R. S. (2021). Vitamin D: promises on the horizon and challenges ahead for fighting pancreatic cancer. *Cancers*, 13(11), 2716.
10. Starska-Kowarska, K. (2023). Role of vitamin D in head and neck cancer—immune function, anti-tumour effect, and its impact on patient prognosis. *Nutrients*, 15(11), 2592
11. Blasiak, J., Chojnacki, J., Pawlowska, E., Jablkowska, A., & Chojnacki, C. (2022). Vitamin D may protect against breast cancer through the regulation of long noncoding RNAs by VDR signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3189.
12. Rinninella, E., Mele, M. C., Raoul, P., Cintoni, M., & Gasbarrini, A. (2022). Vitamin D and colorectal cancer: Chemopreventive perspectives through the gut microbiota and the immune system. *BioFactors*, 48(2), 285-293.
13. Sun, J., & Zhang, Y. G. (2022). Vitamin D receptor influences intestinal barriers in health and disease. *Cells*, 11(7), 1129.
14. Ciocarlie, T., Motofelea, A. C., Motofelea, N., Dutu, A. G., Crăciun, A., Costachescu, D., ... & Crintea, A. (2024). Exploring the role of vitamin D, vitamin D-dependent proteins, and vitamin D receptor gene variation in lung cancer risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6664.
15. Maciejewski, A., & Lacka, K. (2022). Vitamin D-related genes and thyroid cancer—A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13661.
16. Hutchinson, P. E., & Pringle, J. H. (2022). Consideration of possible effects of vitamin D on established cancer, with reference to malignant melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 35(4), 408-424.
17. Dong, H., Chen, S., Liang, X., Cai, Q., Zhang, X., Xie, J., & Sun, Z. (2024). Vitamin D and its receptors in cervical cancer. *Journal of Cancer*, 15(4), 926.
18. Markotić, A., Kelava, T., Markotić, H., Silovski, H., & Mrzljak, A. (2022). Vitamin D in liver cancer: novel insights and future perspectives. *Croatian Medical Journal*, 63(2), 187-196.
19. Shah, S., Iqbal, Z., Alharbi, M. G., Kalra, H. S., Suri, M., Soni, N., ... & Hamid, P. (2021). Vitamin D and gastric cancer: a ray of sunshine?. *Cureus*, 13(9).

20. Hung, M., Almpiani, K., Thao, B., Sudweeks, K., & Lipsky, M. S. (2023). Vitamin D in the prevention and treatment of oral cancer: a scoping review. *Nutrients*, 15(10), 2346.
21. Gnagnarella, P., Raimondi, S., Aristarco, V., Johansson, H., Bellerba, F., Corso, F., ... & Gandini, S. (2021). Ethnicity as modifier of risk for Vitamin D receptors polymorphisms: Comprehensive meta-analysis of all cancer sites. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 158, 103202.
22. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(14):1370–1379. doi:10.1001/jama.2019.2402
23. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33–44. doi:10.1056/NEJMoA1809944
24. Chen P, Li X, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4125–4134. doi:10.1210/jc.2014-2260.

Transdermal ve Transdermal Nanoformülasyonlar ve Uygulama Alanları

Yener Tekeli

Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Adıyaman Türkiye

yenertekeli@gmail.com

Özet

Transdermal ilaç uygulaması, modern farmasötik teknolojide kritik bir tedavi stratejisi olarak konumlanmakta ve aktif molekülleri gastrointestinal metabolizmayı devre dışı bırakarak doğrudan deri üzerinden sistemik dolaşıma iletmektedir. 1975'te ilk transdermal yama patentinin alınmasından bu yana, bu uygulama yolu hızlı terapötik başlangıç, kontrollü ve sürekli salım, doz sıklığının azaltılması, hasta uyumunun güçlendirilmesi ve biyoyararlanımın artırılması gibi belirgin üstünlükleri nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Kremler, jeller ve merhemler gibi çeşitli topikal preparatlar yaygın olarak kullanılmasına rağmen, cildin yüksek derecede seçici bariyer özellikleri araştırmacıları sistemik etki için tutarlı ve yeterli transdermal geçirgenlik sağlamaya zorlamaktadır. Nanoteknolojideki son gelişmeler, üstün yüzey/hacim oranları, geliştirilmiş ilaç çözünürlüğü ve stratum corneum'u daha etkin aşabilen taşıma yetenekleri sayesinde transdermal nanoformülasyonların ortaya çıkışını hızlandırmıştır. Lipid bazlı, polimerik ve inorganik yapılar dahil olmak üzere bu yeni nesil nanosistemler, hem terapötik ajanların hem de toksik bileşiklerin kontrollü taşınmasını optimize eden yenilikçi seçenekler olarak dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, transdermal ilaç uygulaması, non-invaziv, dinamik ve halk sağlığı açısından giderek daha değer kazanan bir ilaç geliştirme alanı olarak önemini sürdürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü salım sistemleri, Transdermal ilaç taşıma, Nanoformülasyon, Deri geçirgenliği, , Farmasötik teknoloji

GİRİŞ

Transdermal ilaç uygulanması, aktif moleküllerin deri yüzeyini aşarak dermal bölgedeki kılcal damarlar aracılığıyla sistemik dolaşıma ulaşmasını mümkün kılarken, topikal uygulama terapötik etkiyi yalnızca lokal düzeyle sınırlar (M. N. et al., 2022). 1975 yılında kaydedilen ilk transdermal yama patentine ilişkin tarihsel veriler, transdermal ilaç

taşıma yaklaşımının farmasötik endüstrideki kalıcı önemini açık biçimde göstermektedir (Bakhrushina et al., 2025; Yu et al., 2021; Sghier et al., 2024). Bu uygulama yolu, hızlı etki başlangıcı, gastrointestinal sistemin atlanması, sürekli ve kontrollü salım, toplam doz gereksiniminin azaltılması, hasta uyumunun güçlendirilmesi, biyoyararlanımın artırılması ve kontrollü maddelerin öz-uygulamaya uygunluğu gibi çok sayıda üstünlük sunar (Dumitriu et al., 2023; Alkilani et al., 2022; Kumar et al., 2023). Cildin bariyer fonksiyonu iyi belgelenmiş olsa da, transdermal taşıma süreçleri ve toksin permeabilitesi araştırmacıların hâlâ kapsamlı olarak incelediği dinamik alanlar olmaya devam etmektedir. Kremler, jeller, losyonlar, merhemler, köpükler ve spreyler gibi pek çok topikal formülasyon geliştirilmiş olmasına rağmen, transdermal uygulamalarla sistemik kan dolaşımına tutarlı bir şekilde ulaşmak hem bilimsel hem de endüstriyel açıdan zorlu bir hedef niteliğini sürdürmektedir (Lyu et al., 2022; Minzaghi et al., 2025; Wang et al., 2021). Nanoteknolojideki son gelişmeler, yüzey alanı/hacim oranlarını artırması ve stratum corneum üzerinden ilaç taşınımını iyileştirmesi sayesinde transdermal nanoformülasyonlara yönelik ilgiyi belirgin biçimde artırmıştır. Araştırmacılar, bu nano-ölçekli sistemleri hem ilaç hem de toksin penetrasyonunu kolaylaştırabilecek yenilikçi alternatifler olarak yoğun şekilde değerlendirmektedir. Bu non-invaziv uygulama yolu, hem bilimsel topluluk hem de toplum genelinde önemini koruyan ve aciliyet taşıyan bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (Lunter et al., 2024; Musallam et al., 2025; Tapfumaneyi et al., 2022; Raina et al., 2023).

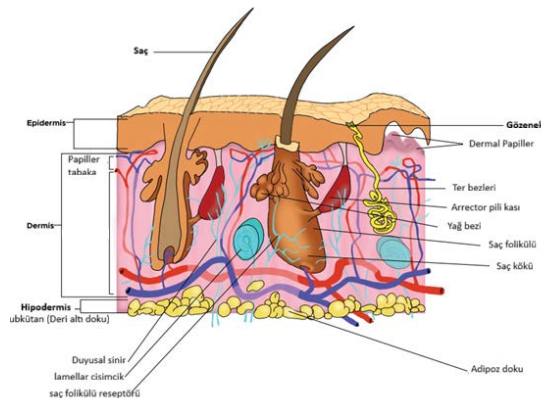
1. TRANSDERMAL TAŞINMANIN TEMELLERİ

Cildin en üst tabakası olan stratum corneum, transdermal penetrasyonun birincil bariyerini oluşturur ve hücreler arası lipit matriksiyle çevrili, yoğun şekilde organize olmuş korneositlerden meydana gelen anizotropik ve heterojen bir yapıya sahiptir (Neubert, 2024; Sghier et al., 2024). Bu lipit matriksi, seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitlerinden oluşan kompleks bir karışım içerir; bu bileşenler hem hücreler arası lipit akışını düzenler hem de çözücü ve çözünenlerin pasif difüzyonunu belirleyen temel faktörler olarak işlev görür. Dermisin üst kısmındaki fibroblastlar, keratinositlerin apoptoz sonrası morfolojisini şekillendirirken, epidermal bölgede gerçekleşen aktif taşıma süreçleri ile lipit süzülmesi, moleküllerin lipit fazına olan afinitesine bağlı olarak transdermal hapsolmeyi önemli ölçüde etkiler. Ek olarak, hidrasyon düzeyi, sıcaklık ve

stratum corneum'un mikro-yapısal bütünlüğü, transdermal iletim kinetiğini doğrudan modüle eden kritik parametrelerdir (Brito et al., 2024; Matharoo et al., 2024; Souto et al., 2022; M. N. et al., 2022). Cilt geçirgenliğini etkileyen bu bileşenlerin rolünü açıklamak amacıyla çok sayıda teorik model geliştirilmiş ve in vivo geçirgenlik özelliklerini değerlendirebilmek için çeşitli deneysel yaklaşımlar uygulanmıştır. Bununla birlikte, dermal geçirgenliğin makroskobik ölçekte homojen ve basitleştirilmiş bir görünüm sergilemesi, cilt bariyerinin transdermal membranlardan çok daha karmaşık bir organizasyona sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, özellikle heterojen lipid dağılımlarını, mikrokanalları ve dinamik bariyer davranışlarını ortaya çıkaran mezoskopik yaklaşımların, transdermal taşıma süreçlerini anlamada daha güçlü ve ayrıntılı bir çerçeve sağlayabileceğini göstermektedir (Li et al., 2023; Wang et al., 2023; Yang et al., 2024; Liu et al., 2024; Tang et al., 2024).

1.1. Cilt Anatomisi ve Bariyer Fonksiyonu

Cilt, dış çevresel saldırılara karşı koruma sağlamak, transepidermal su kaybını sınırlandırmak ve sıcaklık ile nem dengesini düzenlemek gibi çok yönlü görevleri yerine getiren karmaşık bir organdır. Bu hayati işlevleri nedeniyle cilt, dermatolojik, kozmetik ve sistemik tedavilerde sıklıkla hedeflenen bir biyolojik platform hâline gelmiştir. Transdermal uygulama, ilaç moleküllerini epidermal yüzeyden geçirerek iğne kullanımına gerek kalmadan sistemik düzeylere ulaştırma kapasitesi sayesinde bu geniş organın sunduğu terapötik potansiyelden etkin biçimde yararlanır (Manzari et al., 2021; Qu et al., 2022; Alkilani et al., 2022; Zhao et al., 2024; Raina et al., 2023). Cilt, bazal membran adı verilen lipit açısından zengin bir yapı ile ayrılan iki temel tabakadan epidermis ve dermis oluşur.



Şekil.1. Derinin yapısı (Yousef et al. 2025)

Epidermin kendisi beş alt tabakaya ayrılır ve ilaç molekülleri bu tabakalar boyunca ilerlerken farklı cilt bileşenleriyle etkileşime girerek hedef bölgede ulaşılabilir ilaç konsantrasyonunu azaltabilmektedir (Ordiz et al., 2021). Transdermal iletim teknolojileri, uygulanma mekanizmasına göre mikroiğneli ve mikroiğnesiz sistemler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Mikroiğneli platformlar, ardışık tabakalara doğrudan erişim sağlamak için cilt bariyerini kısmen delerek ilacı yerleştirirken; geleneksel mikroiğnesiz sistemler ilacı epidermal yüzeye bırakır ve pasif ya da yardımcı mekanizmalarla difüzyonunu sağlar (Liu et al., 2025; Zhuang et al., 2024; Balmano et al., 2024; Freeman & Cass, 2022). Transdermal bantlar gibi konvansiyonel sistemler, son kırk yıl içinde belirgin bir bilimsel ve ticari ilgi kazanmıştır. Bununla birlikte, giderek daha fazla ilgi gören modern bir yaklaşım, genellikle 1–100 nm boyut aralığında yer alan nanotaşıyıcıları ve ilgili nanoformülasyonları kullanmaktadır (Shah et al., 2025; Ramadon et al., 2022; B. Souto et al., 2022). Nanotaşıyıcı boyutunun 100 nm'nin üzerine çıkması, penetrasyon verimliliğini azaltan ek difüzyon engelleri oluşturabilir. Buna karşın nanoformülasyonlar, cilt penetrasyonunu artırma, ilaçların daha derin doku tabakalarına taşınmasını sağlama ve zorlu işleme/saklama koşullarında bile kimyasal stabiliteyi koruma gibi önemli avantajlar sunmaktadır (Rathi et al., 2025; Jafari et al., 2025; Lin et al., 2023; Andreani et al., 2024; Bellu et al., 2021).

1.2. Transdermal Geçiş Mekanizmaları

Hem aktif hem de pasif transdermal taşıma süreçleri, temel olarak cilt geçirgenliği ile sınırlanır ve bu durum etkili ilaç iletimi için önemli bir zorluk oluşturur. Bu nedenle araştırmacılar, cilt bariyerini kimyasal olarak zayıflatan veya fiziksel olarak modifiye eden transdermal nanoformülasyonlara giderek daha da fazla yönelmektedir. Cilt, geçirgenliği belirleyici ölçüde etkileyen tabaka kalınlığı, hücre bağlantı bölgelerinin yapısı, lipid kompozisyonu ve ek organ uzantılarının varlığı gibi özel anatomik özelliklere sahiptir (B. Souto et al., 2022). Yarı seçici bir bariyer olarak cilt, yalnızca belirli fizikokimyasal özelliklere sahip moleküllerin difüzyonuna izin verir; bu nedenle, etkili taşıma sistemleri tasarlamak için anatomik yapının ve geçirgenlik mekanizmalarının kapsamlı şekilde anlaşılması kritik öneme sahiptir (Kebede et al., 2022; Moritz & Geszke-Moritz, 2022; Karrer et al., 2024; Bossardi & Adam, 2021). Transdermal geçirgenlik, topikal uygulamalara kıyasla daha ince bir bariyeri hedeflese de, stratum

corneum molekül geçişini hâlâ en fazla kısıtlayan yapıdır. Temel olarak iki ana taşıma yolu bulunur: hücreler arası (intercellular) ve ek-organ (appendageal) yolları. Hücreler arası taşıma, korneositler arasındaki dar aralıklar boyunca gerçekleşir ve bu süreç büyük ölçüde keratin ile lipidlerin oluşturduğu hidrofobik bariyerlerle sınırlandırılır (Gao et al., 2022; Yu et al., 2021; Bakhrushina et al., 2025; Musakhanian et al., 2024; Tiwari et al., 2022). Ek-organ taşıma yolu ise saç folikülleri ve ter bezleri gibi yapıları kullanarak gerçekleşir; bu yol, lokal sulu bölgeler aracılığıyla ya da stratum corneum'a benzer lipid yapılarını takip ederek ilaç girişini kolaylaştırabilir. Ancak bu ek organların transdermal taşınmadaki katkısı, nispeten düşük yüzey alanları ve difüzyon geometrisi nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Cilt gözenekliliği ve bariyer bütünlüğü, kimyasal permeasyon güçlendiricileri, lazer ablasyonu, iyontoforez ve diğer fiziksel yöntemler kullanılarak modifiye edilebilir. Bu tür müdahaleler, seçilen bileşiklerin perkütan ve transdermal taşınmasını belirgin şekilde artırarak yeni nesil aktif iletim stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Mikkola et al., 2025; Li et al., 2024; Gozum et al., 2025).

2. TRANSDERMAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Transdermal ilaç verme sistemleri, farmasötik bileşenlerin deri bariyerini aşarak sistemik veya lokal terapötik etki oluşturmalarını hedefler ve bu süreçte gelişmiş nanoteknoloji temelli formülasyonlardan yararlanabilir. 1992'de ilk ticari nikotin bandının piyasaya sürülmesi, bu alana yönelik bilimsel ilgiyi önemli ölçüde artırmış ve transdermal sistemleri modern ilaç taşınım stratejilerinin merkezine yerleştirmiştir (Wong et al., 2023; da et al., 2023; Tiwari et al., 2022; M. N. et al., 2022). Geleneksel transdermal bantlar, ilacın kontrollü salımını sağlamak amacıyla rezervuar veya matris tabanlı yapılar kullanırken, yeni nesil sistemler nanopartiküller, nanokapsüller, nanosferler, lipozomlar, etozomlar ve transferezomlar gibi kolloidal taşıyıcılarla formüle edilen nanoformülasyonlara dayanmaktadır (Pulipati et al., 2024; Keshari et al., 2024; Yilmaz et al., 2023). Bu nano-ölçekli taşıyıcılar, cilt geçirgenliğini artırma, hedef dokuya yönlendirilmiş taşınım sağlama ve moleküllerin kimyasal stabilitesini koruma gibi çok boyutlu avantajlar sunarak transdermal iletimde önemli bir paradigma değişimi yaratmaktadır. Bu sistemler, geçirgenlikten fayda sağlayabilecek çok çeşitli nutrasötik ve terapötik ajanları destekleme potansiyeline sahiptir. Bu ajanlar arasında analjezikler,

antiinflamatuvar bileşikler, hormonlar, vitaminler, peptitler, proteinler, aşılar ve diğer biyolojik aktif moleküller yer almaktadır (Rohilla, 2024; Cacabelos et al., 2024; Zen et al., 2022). Böylece transdermal ilaç verme teknolojileri, hem geleneksel moleküllerin hem de biyoteknolojik ürünlerin kontrollü, güvenli ve hasta uyumunu artıran bir şekilde uygulanması için giderek daha fazla tercih edilen platformlar hâline gelmiştir.

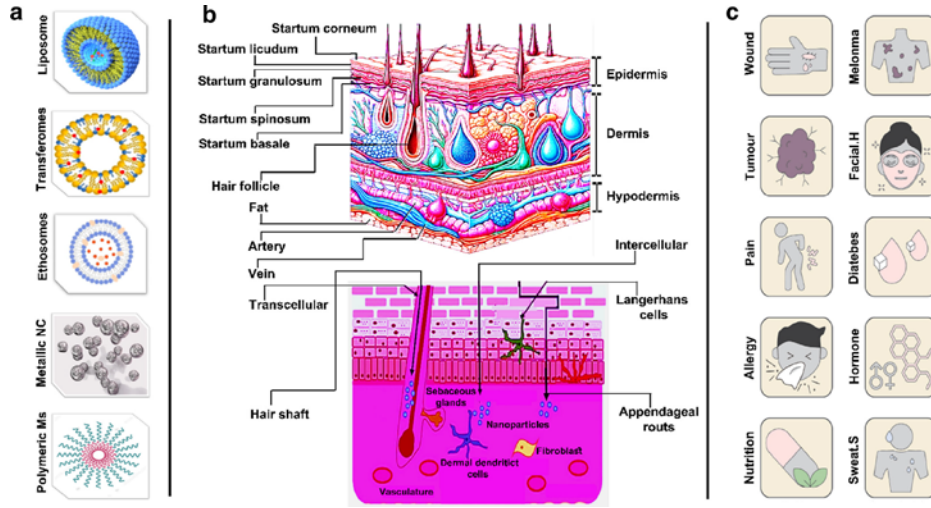
2.1. Geleneksel Transdermal Yamalar

Geleneksel transdermal yamalar, kontrollü ilaç salımı sağlayabilmeleri ve hasta uyumunu belirgin biçimde artırabilmeleri nedeniyle transdermal ilaç verme uygulamalarında uzun süredir tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır. Bu yamalar temel olarak matris ve rezervuar sistemlerine ayrılmakta olup, her iki sistem de ilacın belirli bir süre boyunca sabit hızla salınmasına yönelik tasarlanmıştır. Formülasyonlarda kullanılan penetrasyon artırıcılar, etkin maddenin stratum corneum bariyerini daha kolay geçmesine yardımcı olurken; selüloz asetat ve lanolin alkol filmleri gibi hız-kontrol membranları yaygın olarak tercih edilen materyaller arasında bulunmaktadır. Literatürde ayrıca ilaç salım profillerinin modülasyonu ve cilt emiliminin optimize edilmesine yönelik kapsamlı çalışmalar rapor edilmiştir. Geleneksel transdermal yamalar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), ketotifen fumarat ve nifedipin gibi çok çeşitli terapötik ajanlar için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Bu sistemlerin değerlendirilmesinde fizikokimyasal karakterizasyon, salım kinetiği ve cilt geçirgenlik analizleri temel parametreler olarak kullanılmaktadır. Formülasyon geliştirme aşamasında en kritik zorluklar ise uygun penetrasyon artırıcıların seçimi ve sistemin uzun dönem stabilitesinin korunmasıyla ilişkilidir (Prabhakar et al., 2013). Genel olarak geleneksel transdermal bantlar, hedefe yönelik, kontrollü ve hasta uyumunu destekleyen bir ilaç uygulama yolu sunmaktadır (Dumitriu et al., 2023; Baryakova et al., 2023; Shende & Khapne; Patne et al., 2025; Zhang et al., 2024). Transdermal ilaç verme sistemleri (TDDS), aktif bileşenleri bozulmamış cilde uygulanan yapışkan bantlar aracılığıyla sistemik dolaşıma iletir. Bununla birlikte, cilt geçirgenliği özellikle stratum corneum'un yoğun ve lipid açısından zengin yapısı nedeniyle ciddi ölçüde sınırlanmaktadır (Wong et al., 2023; Arunprasert et al., 2021). Bu engeli aşabilmek adına son yıllarda sonoforez, iyontoforez, elektroporasyon, ultrason uygulamaları, mikroiğne teknolojileri ve

nanotaşıyıcı platformları gibi gelişmiş teknikler geliştirilmiştir. Lipit, polimer, metal, seramik veya silika tabanlı olabilen nanopartiküller, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların taşınmasına olanak tanıyarak spesifik doku ya da bölgelere seçici dağılım sağlayabilmektedir (M. N. et al., 2022). Bu teknolojik ilerlemeler, transdermal bantları merhem ve kremler gibi geleneksel topikal preparatlara kıyasla çok daha başarılı ve ticari açıdan rekabetçi hâle getirmiştir (Supe & Takudage, 2021; Lee et al., 2024; Parhi & Mandru, 2021; Gomes et al., 2021).

2.2. Nanoteknolojiye Dayalı Transdermal Formülasyonlar

Nanoteknolojiye dayalı transdermal formülasyonlar, terapötik ajanların cilt bariyerini etkin biçimde aşmasını ve ardından sistemik dolaşımda biyoyararlanabilir hâle gelmesini hedefleyen ileri düzey ilaç taşıma sistemleridir. Geleneksel topikal preparatlar çoğunlukla lokalize etki üretmeye odaklanırken, transdermal formülasyonlar cildi gastrointestinal sistemi tamamen devre dışı bırakan bir geçit olarak kullanmakta ve böylece uzak anatomik bölgelerde farmakolojik aktivite elde etmeyi amaçlamaktadır (Musakhanian et al., 2024; Bakhrushina et al., 2025; Akombaetwa et al., 2023; Liu et al., 2023; M. N. et al., 2022). Bu nedenle transdermal ürünlerin tasarımı, hem formülasyon bileşenleri hem de uygulama cihazları açısından yüksek düzeyde karmaşıklık içerir ve performanslarının ayrıntılı karakterizasyonu terapötik etkinlik açısından kritik bir gereklilik oluşturur. Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, nanopartikül ve nanotaşıyıcı sistemleri kullanan yenilikçi transdermal ilaç verme yaklaşımlarına yönelik ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Bu nanoformülasyonlar, etkin maddeleri cilde kontrollü bir şekilde taşıyabilme, stratum corneum'un sınırlayıcı bariyer özelliklerini modüle edebilme ve derin doku tabakalarına gelişmiş penetrasyon sağlayabilme potansiyelleri sayesinde dikkat çekmektedir. Literatürde rapor edilen yeni nesil sistemler arasında polimerik nanopartiküller, lipit bazlı nanotaşıyıcılar, niosomlar, ethosomlar, transferozomlar ve diğer kolloidal nanosistemler yer almakta olup, bu yapıların transdermal biyoyararlanımı artırmada umut verici sonuçlar sunduğu gösterilmiştir (Sivadasan & Madkhali, 2024; Peña-Juárez et al., 2022; Praestegaard et al., 2022; Panda et al., 2025; Schlich et al., 2022; Alimardani et al., 2021). Genel olarak nanoteknoloji tabanlı transdermal formülasyonlar, geleneksel sistemlerin sınırlılıklarını aşarak, hedefe yönelik, stabil ve yüksek penetrasyon sağlayan ilaç taşıyıcı platformları geliştirilmesine öncülük etmektedir.



Şekil 2. Transdermal ilaç dağıtım sistemlerinin bileşenlerini ve uygulamaları (a) Lipozomlar, nanopartiküller ve miseller gibi transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan çeşitli nano yapılar, taşıyıcılar ve araçlar. (b) İnsan derisinin ayrıntılı yapısını, epidermis, dermis ve hipodermis katmanlarını ve stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum ve stratum basale gibi temel bileşenleri ve ayrıca, transselüler, interselüler dahil olmak üzere ilaç geçirgenliği için ana yolları ve kıl folikülleri, kıl gövdeleri, arterler, venler ve deri altı yağ gibi yapısal unsurlar. (c) Bu nano taşıyıcıların entegrasyonu yoluyla elde edilen melanom tedavisi, yüz bakımı, yara iyileşmesi, diyabet yönetimi, hormon tedavisi, tümör hedefleme, ağrı kesici, alerji tedavisi ve besin takviyesi gibi transdermal ilaç dağıtımının çeşitli uygulamaları. (Shah et al. 2025).

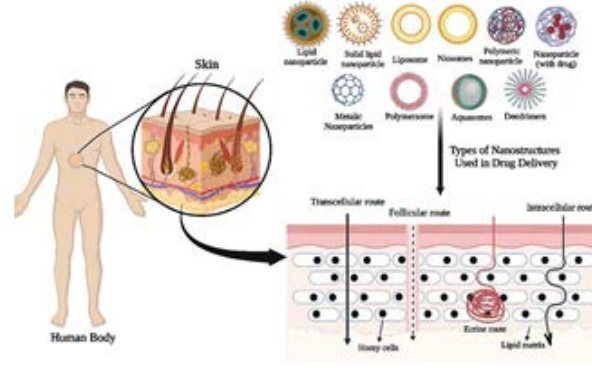
2.3. Permeasyon Artırıcılar ve Roller

Transdermal uygulama, mevcut ilaç verme yollarının taşıdığı pek çok kısıtı aşma potansiyeli sayesinde modern farmasötik teknolojide giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu yöntem, ilaçların vücutta sürekli ve tutarlı terapötik seviyelere ulaşmasını sağlayarak ilk geçiş metabolizması ile gastrointestinal bozunma gibi oral uygulamaya özgü sorunları etkili biçimde ortadan kaldırır. Böylece, etkin maddelerin daha verimli uygulanması ve emilmesi mümkün hâle gelir. Bununla birlikte, cilt insan vücudunun en büyük organı olmasına rağmen, ilaç penetrasyonuna karşı en dirençli biyolojik bariyerlerden birini oluşturur. Dolayısıyla, hedeflenen terapötik etkinin sağlanabilmesi için yeterli miktarda aktif bileşiğin cilt üzerinden sistemik dolaşıma geçirilmesi çoğu zaman permeasyon artırıcıların kullanımını zorunlu kılar. Permeasyon artırıcılar, cildin çeşitli farmakolojik ajanlara karşı geçirgenliğini artırmak üzere geliştirilen ve cilt bariyerinin lipit düzenini, hidrasyon dengesini veya protein yapılarını

modüle ederek etki gösteren özel bileşiklerdir. Bu ajanlar, stratum corneum'un sert bariyer özelliklerini geçici olarak zayıflatabilir, moleküllerin difüzyon katsayısını artırabilir veya aktif bileşiğin çözünürlüğünü ve termodinamik itici gücünü yükseltebilir. Uygun şekilde seçilmiş ve optimize edilmiş geçirgenlik artırıcıların kullanımı, çok sayıda farmakolojik bileşiğin transdermal yolla sistemik dolaşıma ulaşmasını mümkün kılarak hem biyoyararlanımı iyileştirir hem de daha güçlü terapötik yanıtların elde edilmesini sağlar (Emmanuel, 2024; McKinley, 2024; Maurya et al., 2024; Dunsin; Bhandare & Nannor, 2024; B. Walker & W. Smith, 1996; Prashar et al., 2014; Mathew, 2024). Genel olarak, permeasyon artırıcılar transdermal ilaç taşıma sistemlerinin başarısında merkezi bir role sahiptir ve hem geleneksel transdermal yamalarda hem de nanoformülasyonlarda kritik bir bileşen olarak değerlendirilmektedir.

3. Transdermal Nanopartiküller ve Nanotaşıyıcılar

Transdermal ilaç verme sistemleri (TDDS'ler), son yıllarda farmasötik bilimlerde giderek artan bir ilgi görmüş ve modern ilaç taşıma stratejilerinin önemli bir bileşeni hâline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), transdermal ilaç vermeyi bir ilacın deri yoluyla sistemik dolaşıma aktarılması veya deri yüzeyinden subdermal dokulara yönlendirilmesi amacıyla tasarlanmış bir sistem olarak tanımlamaktadır (McKinley, 2024; Maurya et al., 2024; Mathew, 2024). Transdermal iletim kavramı, son birkaç on yılda geliştirilen yenilikçi teknolojilerle önemli ölçüde ilerlemiş ve bu gelişmeler, özellikle transdermal nanoformülasyonların ortaya çıkmasıyla yeni bir dönemin kapılarını açmıştır. Nanoteknolojinin sunduğu imkanlardan yararlanan TDDS'ler, terapötik ajanların topikal olarak daha etkin taşınmasını sağlayarak cilt geçirgenliği, formülasyon stabilitesi ve epidermal kalıcılık gibi kritik parametrelerde belirgin iyileşmeler sağlamaktadır (Yang et al., 2023; Hedaya, 2024; Tiwari et al., 2022; Pathak & Mahalwar). Son dönemde, lipozomlar, transferozomlar, etozomlar, pronizomlar, niosomlar, polimerik nanopartiküller ve nanoemülsiyonlar gibi çeşitli nanotaşıyıcıların transdermal ilaç dağıtımında kullanımı belirgin şekilde artmıştır.



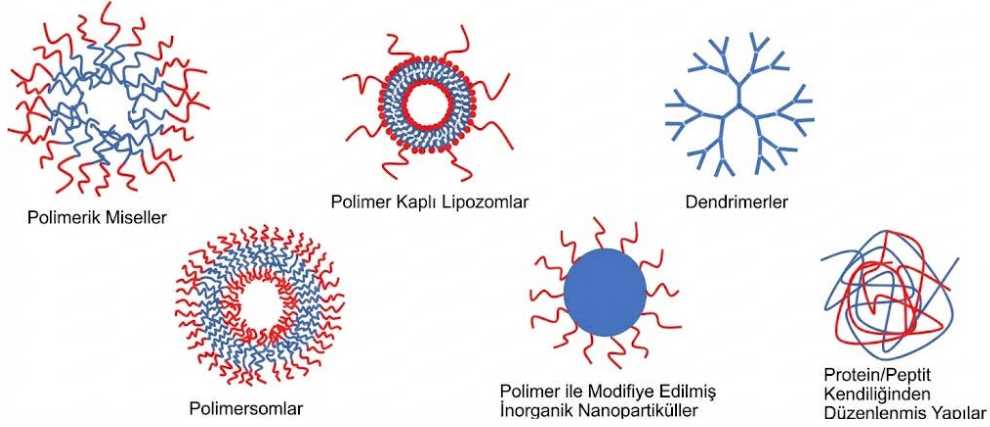
Şekil 3. Nanoyapıların şematik gösterimi ve farklı nanotaşıyıcılar aracılığıyla ilaçların deri yoluyla geçişine ilişkin olası mekanizmaları (Khan et al 2024).

Bu nanotaşıyıcılar arasında özellikle nanoemülsiyonlar, 5–200 nm arasında değişen damlacık boyutlarıyla karakterize edilen, stabil ve izotropik sıvı sistemler olarak öne çıkmaktadır. Nanoemülsiyonlar; düşük üretim maliyetleri, yüksek depolama stabiliteleri, hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçlar için geniş çözünürlük kapasitesi ve cilt/mukoza uygulamaları için uygun güvenlik profilleri nedeniyle dikkat çekmektedir (Maurya et al., 2024; Dighe et al., 2025; Pathak & Mahalwar). Düşük toksisite ve minimal irritasyon potansiyelleri, bu sistemlerin hem tıbbi hem de kozmetik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulmasını sağlamaktadır. Nanoteknoloji tabanlı sistemler üzerine yürütülen sürekli Ar-Ge faaliyetleri, transdermal ilaç verme teknolojilerinin performansını daha da iyileştirmekte ve gelecekte daha gelişmiş, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (McKinley, 2024; Alimardani et al., 2021; M. N. et al., 2022).

3.1. Lipid Bazlı Nanotaşıyıcılar

Lipid bazlı nanotaşıyıcılar, aktif bileşiklerin transdermal olarak hedef dokulara iletilmesinde en umut verici stratejilerden biri hâline gelmiştir. Fosfolipid türevi veziküller, stratum corneum'un lipit düzenini geçici olarak bozarak, akışkanlaştırarak veya mikro gözenekler oluşturarak ilaç penetrasyonunu belirgin ölçüde artırır. Bu mekanizmalar, kapsüllenmiş ilacın canlı epidermal ve dermal tabakalara daha verimli taşınmasını mümkün kılar (Şekil 4).

Polimerik Nanotaşıyıcılar



Şekil 5. Polimer yapılı nanotaşıyıcılar (Karabasz et al. 2020)

Nanokapsüller: Polimer bir membran tarafından çevrelenen sıvı çekirdek yapısı sayesinde kontrollü ilaç salımı için ideal platformlar olarak kabul edilir. Sunduğu geniş malzeme çeşitliliği, formülasyonun hedeflenen salım profiline göre hassas bir şekilde uyarlanmasına olanak tanır (Elmarzugi et al., 2022; Mehandole et al., 2023; Sharma et al., 2021; Vélaz-Rivas & Rochin-Wong, 2022; Rochín-Wong & Rivas, 2022; M. N. et al., 2022).

Nanosferler: İlacın polimerik bir matris içine dağıtıldığı katı partikül sistemleridir. Polilaktit (PLA), polilaktit-ko-glikolik asit (PLGA), polikaprolakton (PCL) ve jelatin gibi biyoyumlu polimerler, çözücü buharlaştırma veya elektrospinning gibi yöntemlerle nanosfer hazırlığında sıkça kullanılmaktadır (Machtakova et al., 2022; Castro et al., 2022; Virmani et al., 2023; Alimardani et al., 2021).

Dendrimerler: Monomerik birimlerin kontrollü ve ardışık olarak dallanmasıyla oluşan üç boyutlu makromoleküllerdir. Merkezi çekirdek, dallı yapı ve modifiye edilebilir yüzey fonksiyonel gruplarından oluşan mimarileri, ilaç bağlama kapasitesinin, yükleme veriminin ve salım profilinin hassas kontrolünü mümkün kılar. Bu nedenle dendrimerler, esnek yapıları ve fonksiyonelleştirme kolaylıkları nedeniyle transdermal iletimde giderek daha fazla ilgi görmektedir (Nikzamir et al., 2021; De et al., 2022; Atanasova et al., 2021; Zorab et al., 2025).

Genel olarak polimer bazlı nanotaşıyıcılar, yükleme kapasitesi, difüzyon hızı, salım süresi ve taşıma stabilitesi gibi kritik performans parametrelerini optimize etmedeki esneklikleri sayesinde transdermal ilaç dağıtımında büyük potansiyel barındırmaktadır (Qu et al., 2022; Eltaib, 2025).

3.3. İnorganik Nanotaşıyıcılar

İnorganik nanotaşıyıcılar, yüksek yüzey alanları, kolay yüzey modifikasyonu ve üstün mekanik/kimyasal stabiliteleri nedeniyle transdermal iletimde giderek daha fazla değerlendirilen platformlardır. Bu kategoride mezoporöz silika nanopartikülleri, mezoporöz biyoaktif camlar, yüzey fonksiyonelleştirilmiş metal nanopartiküller (özellikle altın ve çinko oksit), karbon nanotüpler, grafen oksit, süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (SPIONs) ve kuantum noktaları yer almaktadır (Kolimi et al., 2023; Zhou et al., 2021).

İnorganik nanopartiküller. Yüksek yüzey alanları sayesinde ilaç yükleme kapasitesini artırır, kontrollü salım sağlar, biyo-görüntüleme ve hedefleme imkânı sunar ve yüzey modifikasyonu yoluyla cilt penetrasyonunu iyileştirir (Alimardani et al., 2021). Bu malzemeler genellikle kimyasal permeasyon güçlendiricileri veya mikroigne tabanlı cihazlarla birleştirilerek stratum corneum'un bariyer etkisi azaltılır, ilaç stabilitesi korunur ve terapötik etkinlik artırılır (M. N. et al., 2022).

Altın nanopartiküller: Stratum corneumda geçici mikroaçıklıklar oluşturarak ve lokal immün yanıtı modüle ederek penetrasyonu artırır. Karbon nanotüplerin filmler, hidrojeller veya mikroignelerle kombine edilmiş formülasyonları, yüksek iletkenlikleri ve mekanik dayanımları sayesinde hem penetrasyonu hem de kontrollü salımı güçlendirir. Diğer inorganik taşıyıcılar da benzer şekilde yükleme kapasitesi, hedefleme yetenekleri ve dayanıklılık avantajları sunarak transdermal uygulamalarda geniş bir potansiyele sahiptir (Singpanna et al., 2025; Raszewska-Famielec & Flieger, 2022; Wu et al., 2025; Dastgheib et al., 2024; Rathod et al., 2025).

4. TRANSDERMAL NANOTİP İÇİN FORMÜLASYON

Transdermal uygulama, oral veya intravenöz uygulama gibi geleneksel yollarla karşılaştırıldığında birçok belirgin avantaj sunar. Transdermal nanotip sistemleri, ilacın cilt boyunca difüzyonunu düzenleyerek sürekli ve kontrollü salım profilleri oluşturabilir

ve böylece sistemik terapötik düzeylerin uzun süre korunmasını sağlar. Bu yaklaşım, formülasyon bilimcilerinin dikkatini çekmiş ve polimerik filmler, hidrojel-tabanlı sistemler, polimerik membranlar, jel formülasyonları, koordinasyon membranları ve transdermal bantlar gibi çeşitli geleneksel sistemlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Jeong et al., 2021; Alkilani et al., 2022; Akombaetwa et al., 2023; Tapfumaneyi et al., 2022; Raina et al., 2023; Akram et al., 2021). Bununla birlikte, transdermal uygulama ilaç çözünürlüğü, cilt geçirgenliği, kimyasal stabilite ve formülasyon dayanıklılığı gibi önemli zorlukları da beraberinde getirir. Stabilite, ilaç etkinliğinin korunmasında belirleyici bir faktör olup hidroliz, oksidasyon, fotodegradasyon ve polimerizasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla bozulma meydana gelebilir. Ayrıca, stabilite parametreleri transdermal formülasyonlardan cilde olan salım hızını doğrudan etkileyerek terapötik performansı belirler. Bu nedenle transdermal dozaj formlarının geliştirilmesinde kullanılan polimerler, plastikleştiriciler, permeasyon artırıcılar ve çözücüler arasındaki etkileşimlerin doğru şekilde değerlendirilmesi kritik önem taşır. Uygun bir formülasyon matrisi seçimi, istenmeyen kimyasal dönüşümleri önlerken gerekli salım profilini sağlamalıdır (Dangeti et al., 2023; González-González et al., 2022; Ioele et al., 2022; Rahban et al., 2023; Yadav et al., 2023; Preeti et al., 2023).

Cilt tahrişi ve biyoyumluluk, özellikle nanotaşıyıcı içeren topikal sistemler için temel güvenlik parametreleridir. Nanomateryallerin ciltle doğrudan temas hâlinde olması, potansiyel iritasyon, duyarlılık ve kronik toksisite risklerini artırabileceğinden, kapsamlı biyoyumluluk değerlendirmeleri zorunludur. İn vitro cilt biyoyumluluk testleri (Thapa & Kim, 2023; M. N. et al., 2022) ve in vivo modeller (An et al., 2017; Ahmed et al., 2018; Kinyanjui et al., 2018), nanotaşıyıcıların uzun dönem kullanımındaki güvenlik profillerine ilişkin kritik veriler sağlar. Bu sonuçlar, düzenleyici otoriteler ve endüstri paydaşlarının nanotıp ürünlerini klinik geliştirme süreçlerine dahil etme konusundaki güvenini artırmaktadır (Ghosh et al., 2025; Khosravi et al., 2026; Zielińska-Górska et al., 2022; Wang et al., 2023). Ayrıca, nanotıp teknolojilerinin klinik ve ticari başarıya ulaşabilmesi için üretim süreçlerinin ölçek büyütme (scale-up) açısından uygun olması gerekir. Teknolojinin GMP uyumlu üretime aktarılması sırasında karşılaşılan zorluklar; süreç kontrolü, partiler arası tutarlılık, kalite tasarımı (QbD) uygulamaları ve düzenleyici gerekliliklere uyum gibi kritik parametreleri içerir. Laboratuvar ölçeğinden pilot ve ticari

ölçeğe geçişte düzenleyici kılavuzlara bağlılık, teknolojinin sürdürülebilirliğini belirleyen önemli bir basamaktır (Sammalagi et al., 2025; Fernandes et al., 2023; Liu & Meng, 2021; Viswanath).

4.1. Stabilite ve Salım Kinetiği

Transdermal ilaç verme sistemleri, fizyolojik koşullar altında gerçekleşen salım ve permeasyon mekanizmalarına dayanır. Stabilite ve salım kinetiği, bu mekanizmaların değerlendirilmesi ve optimize edilmesi için temel kriterleri oluşturur. Formülasyon stratejileri, ilaç stabilitesini korurken salım hızını ve permeasyon yolunu modüle edecek şekilde tasarlanmalıdır; dolayısıyla mevcut taşıyıcılarla olan uyumluluk büyük önem taşır (Vaseem et al., 2023; Brito et al., 2024; Jasti et al., 2021). İlaç stabilitesi; raf ömrü, farmasötik kalite, biyoyararlanım ve klinik etkinliği doğrudan etkileyen kritik bir parametredir. Temel bozunma yolları arasında çözücü buharlaşması, hidroliz, oksidasyon ve biyolojik bozunma süreçleri bulunur (Bhowmick, 2014). Bu mekanizmalar, transdermal formülasyonlarda aktif bileşiğin kullanılabilir konsantrasyonunu azaltarak terapötik etkinliği etkileyebilir. Transdermal sistemlerde ilaç salımı genellikle rezervuardan kontrollü difüzyon veya formülasyon matrisinden salım süreçleri aracılığıyla gerçekleşir ve bu salım yolları genel salım kinetiğini ve terapötik profilin şeklini belirler (Kim & Choi, 2021; Leghari et al., 2025; Sivadasan & Madkhali, 2024; Chaudhary & Kumari, 2022; Manipriyanka & Naidu, 2023). Genel olarak stabilite ve salım kinetiğine yönelik kapsamlı değerlendirmeler, optimum terapötik performans için transdermal nanotıp formülasyonlarının geliştirilmesinde temel bir bilimsel zemin sunar.

4.2. Cilt Tahrişi ve Güvenlik Değerlendirmesi

Transdermal ve transmukozal nanoformülasyonlar, aktif farmasötik bileşenlerin (API) cilt aracılığıyla verilmesine olanak tanıyan yenilikçi platformlardır. Bu sistemler, geleneksel iğne temelli enjeksiyonlara duyulan gereksinimi azaltırken hem lokal hem de sistemik tedavilerin uygulanmasını mümkün kılar (Lunter et al., 2024; Souto et al., 2021). Cildin en dış tabakası olan epidermis, stratum corneum olarak bilinen son derece organize bir bariyer yapısı geliştirmiştir. Bu bariyer, düzensiz şekilli keratinositlerin sıkı bir şekilde düzenlendiği, lipit açısından zengin hücre dışı bir matrisle çevrili çok katmanlı yapısıyla ilaç penetrasyonuna karşı güçlü bir direnç oluşturur. Bu fizyolojik engelin yarattığı zorluklara rağmen, nanoformülasyonların güvenlik profili, düzenleyici

kurumların onay süreçleri için kritik bir değerlendirme alanıdır. Güvenlik değerlendirmeleri, formülasyon geliştirme aşamasının en başından itibaren yönlendirici bir rol üstlenir ve nanoformülasyonun optimizasyonundan önce dahi tasarımın kalite standartlarına uygunluğunu sağlamayı amaçlar (Peate, 2021; Lim, 2021; Zwirner & Hammer, 2024). Cilt tahrişi, duyarlılık ve biyouyumluluk çalışmaları bu sürecin temel unsurlarıdır ve araştırmacıların formülasyonların dermatolojik güvenliği hakkında hayati bilgiler elde etmesini sağlar. Söz konusu değerlendirmeler aynı zamanda, farmasötik Ar-Ge süreçlerinde etik olarak benimsenen azaltma–iyileştirme–yerine koyma (3R) ilkeleri ile uyumludur. İn vitro biyouyumluluk testleri (Thapa & Kim, 2023; M. N. et al., 2022) ve in vivo modeller (An et al., 2017; Ahmed et al., 2018; Kinyanjui et al., 2018), uzun dönem cilt tahrişi, hipersensitivite ve sistemik toksisite riskleriyle ilgili belirgin göstergeler sunar. Bu güvenlik verileri, hem yatırımcılar hem de ilaç geliştirme şirketleri açısından önemli olup, klinik çalışma aşamalarına geçişi kolaylaştırır (Ghosh et al., 2025; Khosravi et al., 2026; Zielińska-Górska et al., 2022; Wang et al., 2023; Sghier et al., 2024).

4.3. Ölçeklendirme ve Üretim Zorlukları

Transdermal nanotıp uygulamalarının klinik ve ticari açıdan başarısı, yalnızca formülasyon verimliliğine değil, aynı zamanda üretim süreçlerinin ölçeklendirilebilirliğine de bağlıdır. Hızla genişleyen mikrobiyal yakıt hücresi (MFC) araştırmalarına benzer şekilde, transdermal ve biyolojik ilaç üretiminde ölçeklendirme, süreç kontrolü ve üretim tutarlılığı üzerine çalışmalar hâlâ sınırlıdır (Drobnjakovic et al., 2023; Viswanath; Asin-Garcia et al., 2025; Abdi et al., 2024; Feddema et al., 2023; Williams-Fegredo et al., 2024; Elferink et al., 2025). Özellikle “canlı ilaç” olarak adlandırılan hücresel tedavilere yönelik platformların çoğu hâlâ laboratuvar ölçeğinin ötesine geçememiştir. Ölçeklendirme sürecindeki temel zorluklar arasında tasarımla kalite (QbD) ilkelerinin uygulanması, çok parametreliliğin süreç kontrolünün sağlanması, pilot ölçek geçişlerinde üretim verilerinin standardizasyonu ve üretim süreçlerine uygun düzenleyici çerçevelerin oluşturulması yer almaktadır (Naseer et al., 2021; Kurniawan et al., 2022; Selvasembian et al., 2022). Mikroakışkan hücre terapisi platformlarının endüstriyel kullanıma sunulmasıyla birlikte, “canlı ilaçlar” için tasarım ve performans değerlendirmelerinde standartlaştırılmış çerçeveler gelişmiş olsa da, benzer yaklaşımların

mikroakışkan ilaç ve gen terapisi sistemleri için henüz oluşturulmamış olması önemli bir boşluk teşkil etmektedir. Acil üretim problemleri arasında; hücre temelli yapıların klinik üretim hacimlerine ölçeklendirilmesi, yinelemeli süreç geliştirme gereksinimleri, paralel test imkânları ve üretim sistemlerinde operasyonel esnekliğin artırılması yer almaktadır (Aranda et al., 2021; Nikoniuk et al., 2025; Zia et al., 2024; Verbarendse et al., 2023). Sürekli infüzyon stratejileri ise düşük maliyetli kurulumlarda homojen dozaj sağlama potansiyeline sahip olmakla birlikte, boru uzunluğunun azaltılmasıyla ortaya çıkan düşük kütleli sistemlerde hızlı kararlılık sağlama konusunda yeni zorluklar yaratabilir. Bununla birlikte, nanotıp alanında kullanılan kritik teknolojilerin birçoğu, prototip aşamalarından ticari uygulamalara geçiş sürecinde hızlı ilerleme göstermektedir (Fai Chan et al., 2016; Panagiotou & Fisher, 2011; Ramadon et al., 2022). Bu eğilim, gelecekte ölçeklendirilmiş üretim modellerinin daha standart ve erişilebilir hâle gelmesini destekleyecektir.

5. UYGULAMA ALANLARI

Transdermal ilaç verme sistemleri (TDDS), analjezikler, hormon tedavileri ve kardiyovasküler ajanlar gibi farmasötik bileşiklerin deri yoluyla sistemik dağıtımını mümkün kılarak klinik uygulamada geniş bir alanı kapsamaktadır. Bu sistemler, belirgin plazma konsantrasyonu profilleri ve değişken farmakokinetik/farmakodinamik yanıtları sayesinde terapötik etkinliği artırma potansiyeli sunar (Alimardani et al., 2021). TDDS ayrıca dermatolojik tedavilerde—antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal ve cilt gençleştirici uygulamalar da dahil olmak üzere—1980’lerden günümüze kadar önemli bir rol oynamıştır. Lokal tedavilerin ötesinde, transdermal uygulama aşılama da kritik bir alan hâline gelmiştir. Epidermisi hedefleyen transkütanöz aşı platformları ve farklı adjuvan stratejileri, hem bağışıklık yanıtını güçlendirmek hem de ağrısız, düşük maliyetli, kolay uygulanabilir aşı tasarımları geliştirmek açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Buzia et al., 2023; Priya & Singhvi, 2022; Jasti et al., 2021; Yang et al., 2021; Dumitriu et al., 2023; Drosopoulou et al., 2025; M. N. et al., 2022). Genel olarak, transdermal taşıma sistemleri hem lokal hem de sistemik tedavilerde geniş kullanım potansiyeli sunmakta ve gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için modern terapötik araçlar olarak önem kazanmaya devam etmektedir.

5.1. Transdermal Yollarla Sistemik Tedaviler

Transdermal uygulama için geliştirilen yeni nesil formülasyonlar, analjezikler, hormon

preparatları ve kardiyovasküler ajanlar da dahil olmak üzere geniş bir terapötik molekül yelpazesinin sistemik dağıtımı için kapsamlı şekilde araştırılmaktadır. Bu sistemlerin gelişimine duyulan ilgi, büyük ölçüde transdermal platformların sunduğu farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlardan kaynaklanmaktadır (Iliopoulos et al., 2022; Lunter et al., 2024; Vora et al., 2025; Tiwari et al., 2021; Aldeeb et al., 2024). Son yıllarda, lipidler, polimerler ve çeşitli inorganik materyaller kullanılarak tasarlanan mikropartiküller ve nanotaşıyıcılar, sistemik tedaviler için optimize edilmiş transdermal taşıma stratejilerinin merkezine yerleşmiştir. Bu taşıyıcı sistemler; cilt geçirgenliğinin artırılması, ilaç stabilitesinin korunması, salım profilinin kontrolü ve hedefe yönelik biyoyararlanımın maksimize edilmesi gibi zorlukları etkin biçimde ele almak üzere titizlikle tasarlanmıştır (Stefanov & Andonova, 2021; Qu et al., 2022; Zoabi et al., 2021; Lok et al., 2025). Transdermal platformlar, yalnızca mevcut ilaç türlerinin sistemik dağıtımını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda yeni mikropartikül oral katı dozaj formlarının geliştirilmesine de katkı sağlayabilecek bir bilimsel temel sunmaktadır. Bu çok yönlü ilerleme, gelecekte çeşitli klinik durumlar için daha etkili, güvenilir ve hasta uyumunu artıran terapötik seçeneklerin geliştirilmesine önemli ölçüde katkıda bulunacaktır (Walsh et al., 2021; De Caro et al., 2021; Singh & Joshi, 2025; Potuk & Bayraktar, 2024).

5.2. Lokalize Tedavi ve Dermatolojik

Cilt, transdermal formülasyonların hem lokal hem de sistemik tedavilerde hedef organ olarak öne çıkmasını sağlayan benzersiz bir biyolojik platformdur. Bu nedenle transdermal sistemler, dermatolojik patolojilerin tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu uygulamalar; iltihaplanma, enfeksiyon, fungal hastalıklar, yara iyileştirme, pigmentasyon bozuklukları ve kozmetik iyileştirmeye yönelik dermal tedaviler gibi çok çeşitli dermatolojik durumu kapsamaktadır (Brito et al., 2024; Qu et al., 2022; Souto et al., 2021). Topikal ve dermal formülasyonlar, transdermal sistemlerle yapısal ve işlevsel açıdan önemli benzerlikler taşır. Her iki yaklaşım da ilaç çözünürlüğü, cilt geçirgenliği, stabilite, taşıyıcı seçimi ve farmasötik performans ilkelerinde birçok ortak özellik paylaşır. Bu nedenle formülasyon bilimi, hem lokalize tedaviler hem de sistemik transdermal çözümler için paralel bir bilgi birikimi oluşturarak terapötik etkinliği destekler (Stefanov & Andonova, 2021; Madawi et al., 2023; Sghier et al., 2024; Koppa

Raghu et al., 2020). Sonuç olarak, dermatolojik uygulamalar transdermal ilaç taşıma sistemlerinin en uygun ve klinik açıdan en iyi belgelenmiş kullanım alanlarından biri hâline gelmiş olup, modern nanotıp ve dermal farmasötik teknoloji için güçlü bir ilerleme zemini sunmaktadır.

5.3. Aşılama ve Bağışıklama

Nanopartiküller ve nanotaşıyıcılar aracılığıyla yapılan transdermal uygulamalar, özellikle aşı teknolojileri ve bağışıklama stratejilerinde hızla büyüyen yenilikçi bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Valdivia-Olivares et al., 2021; De et al., 2022). Bu formülasyonlar, antijenler ve adjuvanların dermal katmanlara kontrollü ve hedefe yönelik iletilmesine olanak tanıyarak hem farmakokinetik hem de farmakodinamik parametreleri önemli ölçüde iyileştirir (Dewangan & Tomar, 2022; Chowdhury et al., 2021; Valdivia-Olivares et al., 2021).

Transdermal aşı stratejileri iki temel yaklaşıma dayanır:

- 1) Cilt-bağışıklık eksenini hedefleyen antijen sunum sistemleri Bu yaklaşım, epidermiste ve dermiste doğal olarak bulunan antijen sunan hücreleri (Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler) doğrudan hedef alır. Bu hücrelerle etkileşimi artıran nanotaşıyıcı sistemleri, güçlü bir lokal ve sistemik immün yanıt oluşturabilir.
- 2) Epidermise nüfuz edebilen drone nanopartiküllerle lenf nodu yönelimli bağışıklık aktivasyonu. Bu yöntem, epidermal bariyeri aşan nanopartiküllerin bölgesel lenf düğümlerine taşınmasını sağlar. Böylece robust bir adaptif immün yanıt tetiklenir ve aşı etkinliği belirgin şekilde artırılır (Hashimoto, 2022; L'Her, 2022; He et al., 2025; Shao et al., 2021).

Aşı tasarımında güvenlik ve etkinliğin eşzamanlı optimizasyonu kritik önem taşır. Bu nedenle modern transdermal aşı çalışmaları;

- 1- Antijenlerin farklı varyantlara karşı çapraz koruma sağlayacak şekilde geliştirilmesi,
- 2- Adjuvan kombinasyonlarının iyileştirilmesi,
- 3- Nanopartikül yüzey mühendisliğinin optimize edilmesi

gibi çok boyutlu araştırmalar içermektedir. Ayrıca, aşı uygulaması için umut vadeden yeni yaklaşımlar arasında; adjuvan olarak ultrason destekli peptid–dendrimer konjugatları, lazerle desteklenen transdermal penetrasyon sistemleri, yüksek doz

sürdürülebilir uygulama sağlayan mikroiğne yamaları yer almaktadır (Nguyen, 2025; Raslan et al., 2025; Zhou et al., 2025; Ghosh et al., 2025; Alimardani et al., 2021; Han et al., 2023). Genel olarak nanoteknoloji temelli transdermal aşı platformları, gelecekte daha güvenli, daha etkili ve daha kullanıcı dostu immünizasyon stratejilerinin geliştirilmesinde büyük potansiyel taşımaktadır.

6. SONUÇ

Transdermal ilaç uygulama sistemleri, sahip oldukları belirgin farmakolojik ve farmasötik üstünlükler sayesinde modern ilaç taşıma alanında yoğun biçimde araştırılan yenilikçi platformlar hâline gelmiştir. Bu sistemler, terapötik ajanların deri yoluyla kontrollü ve etkin bir şekilde iletilmesini sağlayarak hem hasta konforunu artırmakta hem de tedaviye uyumu güçlendirmektedir. Son yıllarda transdermal ilaç geliştirme stratejilerinde ortaya çıkan nanoformülasyonlar, formülasyon bilimcilerinin uzun zamandır karşılaştığı çözünürlük, stabilite, permeasyon ve hedef dağılım gibi kısıtlamaları etkili bir şekilde aşarak dikkate değer bir ilerleme sunmaktadır. Ayrıca daha önce geliştirme sürecinde başarısız olabilen formülasyon konseptlerinin yeniden değerlendirilmesine ve teknolojikleştirilmesine de önemli katkılar sağlamaktadır (Jeong et al., 2021; Dumitriu et al., 2023; Qu et al., 2022; Kumar et al., 2023; Cheng et al., 2023; Ramadon et al., 2022). Literatürde yapılan kapsamlı incelemeler, transdermal uygulama alanına yönelik akademik ve endüstriyel ilginin artarak devam ettiğini vurgulamaktadır. Bu incelemeler yalnızca hedefe yönelik transdermal taşıma sistemlerinin geliştirilmesini değil, aynı zamanda yeni teknolojilerin vaat ettiği fırsatları, bu teknolojilerin ortaya çıkardığı zorlukları ve bu zorlukların üstesinden gelmeye yönelik araştırma ihtiyaçlarını da güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Bu çalışma, transdermal formülasyonların temel yapı taşlarını sistematik bir çerçevede sunarak hem bilimsel yeniliği teşvik etmeyi hem de güvenlik, düzenleyici gereklilikler ve kalite standartlarının titizlikle karşılanmasını gözetken bir bakış açısı sağlamayı amaçlamaktadır (Hmingthansanga et al., 2022; Mdanda et al., 2021; Nguyen & Nguyen, 2023; Tapfumaneyi et al., 2022). Dermal ve transdermal ilaç taşıma teknolojileri, ileri araştırma ve klinik uygulama açısından büyük potansiyel sergilemeye devam etmektedir. Bu sistemler, hem lokal hem de sistemik düzeyde terapötik etki oluşturabilme kapasiteleri sayesinde çok çeşitli tedavi alanlarında değerli

bir çözüm olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak, bu inceleme; güncel transdermal teknolojilerin inceliklerine ışık tutmuş, tasarımdan klinik uygulamaya kadar uzanan geniş bir yelpazede metodolojik ve teknolojik gelişmeleri ele almış ve bu sistemlerin tedavi etkinliğini, hasta güvenliğini ve klinik sonuçları iyileştirmeye yönelik önemli katkılarını ortaya koymuştur (Adepu & Ramakrishna, 2021; Li et al., 2023; Gao et al., 2023; Ezike et al., 2023; Alkilani et al., 2022). Bu bağlamda transdermal nanotıp alanı, sürdürülebilir ve yenilikçi ilaç dağıtım yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaya devam etmektedir ve gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının temel bileşenlerinden biri olmaya adaydır.

REFERANSLAR

Abdi, G., Tendulkar, R., Thatte, C., Mishra, S., Desai, B., Surve, S., Chaudhari, A., Patil, N., Jain, M., Tarighat, M. A. (2024). Scaling up nature's chemistry: a guide to industrial production of valuable metabolites. In *Advances in metabolomics* 331-375). Singapore: Springer Nature Singapore.

Adepu, S. & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules* 2021, 26(19), 5905; <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>.

Ahmad, J. (2021). Lipid nanoparticles based cosmetics with potential application in alleviating skin disorders. *Cosmetics* 2021, 8(3), 84; <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030084>

Ahuja, A., Murti, Y., & Bajpai, M. (2024). Lipid-Based Nanoparticles for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Lipid Based Nanocarriers for Drug Delivery*, 169. Nova Science Publishers, Inc.

Akombaetwa, N., Ilangala, A. B., Thom, L., Memvanga, P. B., Witika, B. A., & Buya, A. B. (2023). Current advances in lipid nanosystems intended for topical and transdermal drug delivery applications. *Pharmaceutics* 2023, 15(2), 656;

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020656>

Akram, M. W., Jamshaid, H., Rehman, F. U., Zaeem, M., Khan, J. Z., & Zeb, A. (2021). Transfersomes: a revolutionary nanosystem for efficient transdermal drug delivery. *AAPS PharmSciTech*, 23(1), 7. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02166-9>

Aldeeb, M. M. E., Wilar, G., Suhandi, C., Elamin, K. M., & Wathoni, N. (2024). Nanosuspension-based drug delivery systems for topical applications. *International journal of nanomedicine*, 825-844. <https://doi.org/10.2147/IJN.S447429>

Alimardani, V., Sadat Abolmaali, S., Yousefi, G., Rahiminezhad, Z., Abedi, M., Tamaddon, A., & Ahadian, S. (2021). Microneedle Arrays Combined with Nanomedicine Approaches for Transdermal Delivery of Therapeutics. *J.Clin Med.* 10(2):181. doi: 10.3390/jcm10020181

Alkilani, A. Z., Nasereddin, J., Hamed, R., Nimrawi, S., Hussein, G., Abo-Zour, H., & Donnelly, R. F. (2022). Beneath the skin: a review of current trends and future prospects of transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 14(6), 1152.

Andreani, T., Cheng, R., Elbadri, K., Ferro, C., Menezes, T., Dos Santos, M. R., ... & Aranda Hernandez, J., Heuer, C., Bahnemann, J., & Szita, N. (2021). Microfluidic devices as process development tools for cellular therapy manufacturing. In *Microfluidics in biotechnology* (pp. 101-127). Cham: Springer International Publishing.

Arunprasert, K., Pornpitchanarong, C., Rojanarata, T., Ngawhirunpat, T., Opanasopit, P., Aumklad, P., & Patrojanasophon, P. (2021). Development and evaluation of novel water-based drug-in-adhesive patches for the transdermal delivery of ketoprofen. *Pharmaceutics*, 13(6), 789.

Asin-Garcia, E., Fawcett, J. D., Batianis, C., & Dos Santos, V. A. M. (2025). A snapshot of biomanufacturing and the need for enabling research infrastructure. *Trends in*

Biotechnology, 43(5), 1000-1014.

Atanasova, D., Staneva, D., & Grabchev, I. (2021). Textile materials modified with stimuli-responsive drug carrier for skin topical and transdermal delivery. *Materials*, 14(4), 930; <https://doi.org/10.3390/ma14040930>

B Walker, R. & W Smith, E. (1996). Role of percutaneous penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 18 (1996) 295-301

B. Souto, E., F. Fangueiro, J., R. Fernandes, A., Cano, A., Sanchez-Lopez, E., L. Garcia, M., Severino, P., O. Paganelli, M., V. Chaud, M., & M. Silva, A. (2022). Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. *Heliyon*. 11;8(2):e08938. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08938

Bakhrushina, E. O., Shumkova, M. M., Avdonina, Y. V., Ananian, A. A., Babazadeh, M., Pouya, G., ... & Krasnyuk, I. I. (2025). Transdermal drug delivery systems: methods for enhancing skin permeability and their evaluation. *Pharmaceutics*, 17(7), 936.

Balmanno, A., Falconer, J. R., Ravuri, H. G., & Mills, P. C. (2024). Strategies to improve the transdermal delivery of poorly water-soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmaceutics*, 16(5), 675; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050675>

Baryakova, T. H., Pogostin, B. H., Langer, R., & McHugh, K. J. (2023). Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(5), 387-409.

Bellu, E., Medici, S., Coradduzza, D., Cruciani, S., Amler, E., & Maioli, M. (2021). Nanomaterials in Skin Regeneration and Rejuvenation. *Int J Mol Sci*.30;22(13):7095. doi: 10.3390/ijms22137095

Bhandare, A. & Nannor, K. M. (2024). Bioavailability in drug design and development: A comprehensive review, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 13(17), 145-168

Bhowmick, M. (2014). Evaluation And Characterization Of Transdermal Therapeutic Systems: An Exhaustive Pictorial And Figurative Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 4(6):9-22, DOI: 10.22270/jddt.v4i6.664

Bossardi Ramos, R., & Adam, A. P. (2021). Molecular mechanisms of vascular damage during lung injury. *Lung Inflammation in Health and Disease, Adv Exp Med Biol*. 2021 ; 1304: 95–107. doi:10.1007/978-3-030-68748-9_6.

Brito, S., Baek, M., & Bin, B. H. (2024). Skin structure, physiology, and pathology in topical and transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*. 16(11), 1403; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111403>

Buzia, O. D., Păduraru, A. M., Stefan, C. S., Dinu, M., Cocoş, D. I., Nwabudike, L. C., & Tatu, A. L. (2023). Strategies for improving transdermal administration: New approaches to controlled drug release. *Pharmaceutics*, 15(4), 1183.

Cacabelos, R., Martínez-Iglesias, O., Cacabelos, N., Carrera, I., Corzo, L., & Naidoo, V. (2024). Therapeutic options in Alzheimer's disease: from classic acetylcholinesterase inhibitors to multi-target drugs with pleiotropic activity. *Life*, 14(12), 1555.

Castro, K. C. D., Costa, J. M., & Campos, M. G. N. (2022). Drug-loaded polymeric nanoparticles: a review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 71(1), 1-13.

Chaudhary, R., & Kumari, P. (2022). Stability aspects of herbal formulation. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 8(2). 103-110.

Cheng T, Tai Z, Shen M, Li Y, Yu J, Wang J, Zhu Q, Chen Z. (2023). Advance and

Challenges in the Treatment of Skin Diseases with the Transdermal Drug Delivery System. *Pharmaceutics*. 21;15(8):2165. doi: 10.3390/pharmaceutics15082165. PMID: 37631379; PMCID: PMC10458513.

Chowdhury, M. R., Moshikur, R. M., Wakabayashi, R., Moniruzzaman, M., & Goto, M. (2021). Biocompatible ionic liquids assisted transdermal co-delivery of antigenic protein and adjuvant for cancer immunotherapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120582. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120582>

Da Silva Barbirato, D., de Melo Vasconcelos, A. F., Dantas de Moraes, S. L., Pellizzer, E. P., & do Egito Vasconcelos, B. C. (2023). Analgesic potential of transdermal nicotine patch in surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 79(5), 589-607.

Dangeti, A., Bynagari, D. G., & Vydani, K. (2023). ... Drug Formulation: Harnessing Artificial Intelligence and Machine Learning for Enhanced Stability, Formulation Optimization, and Accelerated Development. *Int. J. Pharm. Sci. Med.* 8(8), 18-29. <https://doi.org/10.47760/IJPSM.2023.V08I08.003>

Dastgheib, Z. S., Abolmaali, S. S., Farahavar, G., Salmanpour, M., & Tamaddon, A. M. (2024). Gold nanostructures in melanoma: Advances in treatment, diagnosis, and theranostic applications. *Heliyon*, 10(15). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35655>

De Araújo, D. R., da Silva, D. A. T., De Paula, E., & Rosado, C. J. (2019). Lipid-based carriers for the delivery of local anesthetics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(10), 1–18. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1629415>

De Caro, V., Giannola, L. I., & Di Prima, G. (2021). Solid and semisolid innovative formulations containing miconazole-loaded solid lipid microparticles to promote drug entrapment into the buccal mucosa. *Pharmaceutics*, 13(9), 1361; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091361>

De Oliveira, T. C., Tavares, M. E., Soares-Sobrinho, J. L., & Chaves, L. L. (2022). The role of nanocarriers for transdermal application targeted to lymphatic drug delivery: Opportunities and challenges. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68, 103110. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103110>

De, R., Mahata, M. K., & Kim, K. T. (2022). Structure-based varieties of polymeric nanocarriers and influences of their physicochemical properties on drug delivery profiles. *Advanced Science*. 9(10), 2105373 <https://doi.org/10.1002/advs.202105373>

Dewangan, H. K. & Tomar, S. (2022). Nanovaccine for transdermal delivery system. *Journal of drug delivery science and technology*. 67,102988 <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102988>

Dighe, M. S. S., Pendbhaje, M. S. S., Akanksha, M., Ghadge, B., & Kanade, M. S. R. (2025). Pharmacokinetics of sublingual films: avoidance of first-pass metabolism. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 14(5), 33-48.

Drobnjakovic, M., Hart, R., Kulvatunyou, B., Ivezic, N., & Srinivasan, V. (2023). Current challenges and recent advances on the path towards continuous biomanufacturing. *Biotechnology Progress*, 39(6), e3378.

Drosopoulou, K., Kosheleva, R. I., & Ofrydopoulou..., A. (2025). ... and transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for inflammation and pain: Current trends and future directions in delivery systems. *Processes*, 13(3), 907; <https://doi.org/10.3390/pr13030907>

Dumitriu Buzia, O., Păduraru, A. M., Stefan, C. S., Dinu, M., Cocoș, D. I., Nwabudike, L. C., & Tatu, A. L. (2023). Strategies for improving transdermal administration: New approaches to controlled drug release. *Pharmaceutics*, 15(4), 1183.

Dunsin, D. (). The impact of gastrointestinal physiology on oral drug absorption: mechanisms and challenges. researchgate.net. [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

Elferink, N. A., Roest, M. J., Weggelaar, A. M., & de Mul, M. (2025). Organizing Telemonitoring—Decision-Making Between Centralized and Distributed Models in the Netherlands, Using the Non-Adoption, Abandonment, Scale-Up, Spread, and Sustainability (NASSS) Framework: Case Study. *JMIR Medical Informatics*, 13(1), e69349 doi: 10.2196/69349

Elmarzugi, N., Amara, R., Eshmela, M., & Eid, A. (2022). An overview of nanocapsule and lipid nanocapsule: Recent developments and future prospects. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal (Pal. Med. Pharm. J.)*, 8(3), 221-238.

Eltaib, L. (2025). Polymeric Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: Unveiling the Impact of Polymer Characterization and Fabrication. *Polymers*, 17(7), 833; <https://doi.org/10.3390/polym17070833>

Ezike, T. C., Okpala, U. S., Onoja, U. L., Nwike, C. P., Ezeako, E. C., Okpara, O. J., ... & Nwanguma, B. C. (2023). Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. *Heliyon*, 9(6). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17488>

Fai Chan, H., Ma, S., & W. Leong, K. (2016). Can microfluidics address biomanufacturing challenges in drug/gene/cell therapies?. *Regen Biomater*, 8;3(2):87–98. doi: 10.1093/rb/rbw009

Feddema, J. J., Fernald, K. D., Schikan, H. G., & van de Burgwal, L. H. (2023). Upscaling vaccine manufacturing capacity-key bottlenecks and lessons learned. *Vaccine*, 41(30), 4359-4368.

Fernandes, C., Jathar, M., Sawant, B.K.S., Warde, T. (2023). Scale-Up of Nanoparticle Manufacturing Process. In: Jindal, A.B. (eds) *Pharmaceutical Process Engineering and*

Scale-up Principles. AAPS Introductions in the Pharmaceutical Sciences, vol 13. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31380-6_12

Freeman, D. M. E. & Cass, A. E. G. (2022). A Perspective on microneedle sensor arrays for continuous monitoring of the body's chemistry. *Appl. Phys. Lett.* 121, 070502 (2022) <https://doi.org/10.1063/5.0097040>

Jingjing Gao, Jeffrey M Karp, Robert Langer, and Nitin Joshi *Chemistry of Materials* 2023 35 (2), 359-363. DOI: 10.1021/acs.chemmater.2c03003

Gao, Y., Du, L., Li, Q., Li, Q., Zhu, L., Yang, M., ... & Ma, S. (2022). How physical techniques improve the transdermal permeation of therapeutics: A review. *Medicine* 101(26):p e29314, July 1, 2022. | DOI: 10.1097/MD.00000000000029314

Ghosh, A., Sanyal, A., Kumari, M., Mukerjee, S., Kaity, S., & Roy, S. (2025). Innovations in additive manufacturing approaches for the fabrication of advanced drug delivery platforms, biomimetics, and predictive 3D microphysiological interfaces. *Journal of Materials Chemistry B*, 13(38), 11928-11970.

Ghosh, T., Mehraj, I., Rit, T., Bhowmik, S., Patidar, M. K., Sanghvi, Y. S., ... & Das, A. K. (2025). Multicomponent reaction-driven guanine-functionalized G-quadruplex hydrogel for targeted antimicrobial treatment of infected wounds. *Chemical Engineering Journal*, 167632. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.167632>

Golestani, P. (2024). Lipid-based nanoparticles as a promising treatment for the skin cancer. *Heliyon*. 10(9), e29898, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29898>

Gomes, A., Aguiar, L., Ferraz, R., Teixeira, C., & Gomes, P. (2021). The emerging role of ionic liquid-based approaches for enhanced skin permeation of bioactive molecules: a snapshot of the past couple of years. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11991.

González-González, O., Ramirez, I. O., Ramirez, B. I., O'Connell, P., Ballesteros, M. P., Torrado, J. J., & Serrano, D. R. (2022). Drug stability: ICH versus accelerated predictive stability studies. *Pharmaceutics*, 14(11), 2324.

Gozum, G., Sharma, L., Henke, P., Wirtz, L., Damen, M., Reckert, V., ... & Niemann, C. (2025). Specific and redundant roles for Gli2 and Gli3 in establishing cell fate during murine hair follicle development. *The EMBO Journal*, 44(19), 5290-5314.

Han, S., Lee, P., & Choi, H. J. (2023). Non-Invasive Vaccines: Challenges in Formulation and Vaccine Adjuvants. *Pharmaceutics*, 9;15(8):2114. doi: 10.3390/pharmaceutics15082114

Hashimoto, S. (2022). Multidisciplinary Learning for Multifaceted Thinking in Globalized Society. *Journal of Systemics Cybernetics and Informatics*. *Journal of Systemics, Cybernetics and Informatics* (2022) 20(6), 43-48

He, T., Xiao, W., Lin, T., Luo, Z., Xu, Z., Jiang, Z., ... & Zhu, Y. (2025, May). Hover: Versatile neural whole-body controller for humanoid robots. In *2025 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)* (pp. 9989-9996). IEEE.

Mohsen A. Hedaya, MA. 2024. Chapter 19 - Routes of Drug Administration, Editor(s): Alekha K. Dash, Somnath Singh, *Pharmaceutics* (Second Edition), Academic Press, 537-554, ISBN 9780323997966,

Hmingthansanga, V., Singh, N., Banerjee, S., Manickam, S., Velayutham, R., & Natesan, S. (2022). Improved topical drug delivery: Role of permeation enhancers and advanced approaches. *Pharmaceutics*, 14(12), 2818.

Iliopoulos, F., Sil, B. C., & Evans, C. L. (2022). The role of excipients in promoting topical and transdermal delivery: Current limitations and future perspectives. *Frontiers in*

Drug Delivery. Sec. Topical and Transdermal Drug Delivery. Volume 2 |
<https://doi.org/10.3389/fddev.2022.1049848>

Ioele, G., Chieffallo, M., Occhiuzzi, M. A., De Luca, M., Garofalo, A., Ragno, G., & Grande, F. (2022). Anticancer drugs: recent strategies to improve stability profile, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Molecules*, 27(17), 5436.

Jafari, F. M., Pourmadadi, M., & Abdouss, M. (2025). Synthesis and performance evaluation of a nanocomposite comprising polyacrylamide hydrogel reinforced with pectin and titanium dioxide for the delivery of curcumin. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 10, 100854.

Jalajakshi, M.N., Chandrakala, V., Srinivasan, S.2022. An Overview: Recent Development In Transdermal Drug Delivery Review Article Jalajakshi, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 14(10). 1-9.

Jasti, B. R., Abraham, W., & Ghosh, T. K. (2021). Transdermal and Topical drug delivery systems. In *Theory and practice of contemporary pharmaceutics* (pp. 423-454). CRC Press. alraziuni.edu.ye

Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., & Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review. *Biomaterials research*. *Biomaterials Research* (2021) 25:24

Karabasz A, Bzowska M, Szczepanowicz K. 2020. Biomedical Applications of Multifunctional Polymeric Nanocarriers: A Review of Current Literature. *Int J Nanomedicine*. 15:8673-8696. <https://doi.org/10.2147/IJN.S231477>

Karrer, S., Unger, P., Spindler, N., Szeimies, R. M., Bosserhoff, A. K., Berneburg, M., & Arndt, S. (2024). Optimization of the Treatment of Squamous Cell Carcinoma Cells by Combining Photodynamic Therapy with Cold Atmospheric Plasma. *International Journal*

of Molecular Sciences, 25(19), 10808.

Kebede, L., Masoomi Dezfooli, S., & Seyfoddin, A. (2022). Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, 27(2), 202-214.

Keshari, S., Verma, A., & Pandey, S. (2024). Formulation and Characterization of Transdermal Patches: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Med.* 5(9), 83-90. <https://doi.org/10.47760/IJPSM.2024.V09I05.009>

Khan, S. U., Ullah, M., Saeed, S., Saleh, E. A. M., Kassem, A. F., Arbi, F. M., Wahab, A., Rehman, M., ur Rehman, K., Khan, D., Zaman, U., Khan, K. A., Khan, M. A., & Lu, K. (2024). Nanotherapeutic approaches for transdermal drug delivery systems and their biomedical applications. *European Polymer Journal*, 207, 112819.

Khan, M. S., Mohapatra, S., Gupta, V., Ali, A., & Naseef..., P. P. (2023). Potential of lipid-based nanocarriers against two major barriers to drug delivery—skin and blood–brain barrier. *Membranes*. 13(3), 343; <https://doi.org/10.3390/membranes13030343>

Khosravi, A., Zarepour, A., Zarrabi, A. (2026). MXene-Based Wearable Contact Lenses: Integrating Smart Technology into Vision Care. *Nano-Micro Lett.* 18, 20. <https://doi.org/10.1007/s40820-025-01863-5>

Kim, E. J. & Choi, D. H. (2021). Quality by design approach to the development of transdermal patch systems and regulatory perspective. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. *J. Pharm. Investig.* 51, 669–690, <https://doi.org/10.1007/s40005-021-00536-w>

Kolimi, P., Narala, S., Youssef, A. A. A., Nyavanandi, D., & Dudhipala, N. (2023). A systemic review on development of mesoporous nanoparticles as a vehicle for transdermal drug delivery. *Nanotheranostics*, 7(1), 70. [nih.gov](https://doi.org/10.1007/s40005-021-00536-w)

Koppa Raghu P, Bansal KK, Thakor P, Bhavana V, Madan J, Rosenholm JM, Mehra NK. (2020). Evolution of Nanotechnology in Delivering Drugs to Eyes, Skin and Wounds via Topical Route. *Pharmaceuticals (Basel)*. 27;13(8):167. doi: 10.3390/ph13080167. PMID: 32726897; PMCID: PMC7463474.

Kothapalli, P., & Vasanthan, M. (2024). Lipid-Based Nanocarriers for Enhanced Delivery of Plant-Derived Bioactive Molecules: A Comprehensive Review. *Therapeutic Delivery*, 15(2), 135–155. <https://doi.org/10.4155/tde-2023-0116>

Kumar, V., Praveen, N., Kewlani, P., Arvind, Singh, A., Gautam, A. K., & Mahalingam Rajamanickam, V. (2023). Transdermal drug delivery systems. In *Advanced Drug Delivery: Methods and Applications* (pp. 333-362). Singapore: Springer Nature Singapore.

Kurniawan, T. A., Othman, M. H. D., Liang, X., Ayub, M., Goh, H. H., Kusworo, T. D., Mohyuddin, A., & Chew, K. W. (2022). Microbial Fuel Cells (MFC): A Potential Game-Changer in Renewable Energy Development. *Sustainability*, 14(24), 16847. <https://doi.org/10.3390/su142416847>

Lee, D. H., Lim, S., Kwak, S. S., & Kim, J. (2024). Advancements in skin-mediated drug delivery: Mechanisms, techniques, and applications. *Advanced Healthcare Materials*, 13(7), 2302375.

Leghari, Q. A., Anwar, N. T., Syed, Y., Shuja, A. A., & Ali, M. (2025). Ensuring Pharmaceutical Quality: The Role of Stability Studies and Regulatory Guidelines: A Review. *Indus Journal of Bioscience Research*, 3(3), 112-122.

L'Her, G. F. (2022). A multifaceted approach to in a complex world. Phd Thesis.. [mines.edu](https://theses.mines.edu)

Li, H., Peng, Z., Song, Y., Dou, M., Lu, X., Li, M., ... & Bai, J. (2023). Study of the permeation-promoting effect and mechanism of solid microneedles on different properties of drugs. *Drug Delivery*, 30(1), 2165737.

Li, S., Chen, L., & Fu, Y. (2023). Nanotechnology-based ocular drug delivery systems: recent advances and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*. 21:232. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01992-2>

Li, Y. Y., Ji, S. F., Fu, X. B., Jiang, Y. F., & Sun, X. Y. (2024). Biomaterial-based mechanical regulation facilitates scarless wound healing with functional skin appendage regeneration. *Military Medical Research*. 11(13), <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00519-6>

Lim, K. M. (2021). Skin epidermis and barrier function. *International journal of molecular sciences*. 22(6), 3035; <https://doi.org/10.3390/ijms22063035>

Lin, Y., Luo, X., Burghardt, T., Dorrer, S., Höhn, M., Wagner, E., & Lächelt, U. (2023). Chemical evolution of amphiphilic xenopeptides for potentiated Cas9 ribonucleoprotein delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 145(28), 15171-15179.

Liu, C., Ran, J., Xie, Z., Lu, X., Liu, X., & Xie, C. (2025). Polyphenol Microneedles for Dermatological Therapy. *Macromolecular Bioscience*, 2400607. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400607>

Liu, L., Zhao, W., Ma, Q., Gao, Y., Wang, W., Zhang, X., ... & Sun, Y. (2023). Functional nano-systems for transdermal drug delivery and skin therapy. *Nanoscale Advances*, 5(6), 1527-1558.

Liu, T., Liu, Y., Zhao, X., Zhang, L., Wang, W., Bai, D., ... & Zhang, J. (2024). Thermodynamically stable ionic liquid microemulsions pioneer pathways for topical

delivery and peptide application. *Bioactive materials*, 32, 502-513.

Liu, X. & Meng, H. (2021). Consideration for the scale-up manufacture of nanotherapeutics—A critical step for technology transfer. View. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400607>

Lok, K. H., Loo, H. L., & Chuah, L. H. (2025). Topical and transdermal lipid-polymer hybrid nanoparticles (LPN): an integration in advancing dermatological treatments. *Drug Delivery and Translational Research*. 15:4277–4313 0123456789, <https://doi.org/10.1007/s13346-025-01940-7>

Lunter, D., Klang, V., Eichner, A., Savic, S. M., Savic, S., Lian, G., & Erdő, F. (2024). Progress in topical and transdermal drug delivery research focus on nanoformulations. *Pharmaceutics*, 16(6), 817.

Lyu, Y., Guan, Y., Deliu, L., Humphrey, E., Frontera, J. K., Yang, Y. J., Ge, Y. (2022). KLF5 governs sphingolipid metabolism and barrier function of the skin. *Genes & Development*, 36(13-14), 822-842.

Machtakova, M., Thérien-Aubin, H., & Landfester, K. (2022). Polymer nano-systems for the encapsulation and delivery of active biomacromolecular therapeutic agents. *Chemical society reviews*, 51(1), 128-152.

Madawi, E. A., Al Jayoush, A. R., Rawas-Qalaji, M., Thu, H. E., Khan, S., Sohail, M., ... & Hussain, Z. (2023). Polymeric nanoparticles as tunable nanocarriers for targeted delivery of drugs to skin tissues for treatment of topical skin diseases. *Pharmaceutics*, 15(2), 657.

Mall, J., Haider, M. F., Naseem, N., Rahman, M. A., & Ahmad, I. (2025). Lipid-based nanocarriers in combination chemotherapy: a promising strategy for advanced skin cancer management. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398:16737–

16765, <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04431-1>

Manipriyanka, K. & Naidu, R. K. (2023). Advances in Drug Formulation Technology: Enhancing Bioavailability and Patient Compliance.. *Journal of Advanced Zoology*. 44, 2125-2130, 10.17762/jaz.v44is-5.1719

Manzari, M. T., Shamay, Y., Kiguchi, H., Rosen, N., Scaltriti, M., & Heller, D. A. (2021). Targeted drug delivery strategies for precision medicines. *Nature Reviews Materials*, 6(4), 351-370.

Matei, A. M., Caruntu, C., Tampa, M., Georgescu, S. R., Matei, C., Constantin, M. M., ... & Caruntu, A. (2021). Applications of nanosized-lipid-based drug delivery systems in wound care. *Applied Sciences*, 11(11), 4915. [mdpi.com](https://www.mdpi.com)

Matharoo, N., Mohd, H., & Michniak-Kohn, B. (2024). Transferosomes as a transdermal drug delivery system: Dermal kinetics and recent developments. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 16(1), e1918. [wiley.com](https://onlinelibrary.wiley.com)

Mathew, B. (2024). Evaluation of pharmacokinetic profiles of amiloride via transdermal vs oral administration. [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

Mathew, B. (2024). Influence of transdermal delivery on the bioavailability and half-life of amiloride. [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

Maurya, R., Vikal, A., Patel, P., Narang, R. K., & Kurmi, B. D. (2024). Enhancing oral drug absorption: overcoming physiological and pharmaceutical barriers for improved bioavailability. *AAPS PharmSciTech*. [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

McKinley, S. L. (2024). Pharmacological Implications of Drug Administration Routes. *American Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 5(6), 1-13. [australiansciencejournals.com](https://www.australiansciencejournals.com)

Mdanda, S., Ubanako, P., Kondiah, P. P., Kumar, P., & Choonara, Y. E. (2021). Recent advances in microneedle platforms for transdermal drug delivery technologies. *Polymers*, 13(15), 2405.

Mehandole, A., Walke, N., Mahajan, S., Aalhare, M., Maji, I., Gupta, U., ... & Singh, P. K. (2023). Core-shell type lipidic and polymeric nanocapsules: the transformative multifaceted delivery systems. *AAPS PharmSciTech*, 24(1), 50.

Mikkola, M. L., Dhouailly, D., & Oftedal, O. T. (2025). Integument and associated integumentary appendages. In Kaufman's Atlas of Mouse Development Supplement (pp. 261-279). Academic Press.

Minzaghi, D. C., Prouty, S., Knight, S., Sutter, T., & Grice, E. (2025). 0646 Impact of polycyclic aromatic hydrocarbons on the skin microbiome and epidermal barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*, 145(8), 112. [jidonline.org](https://doi.org/10.1016/j.jidonline.2025.08.012)

Moritz, M. & Geszke-Moritz, M. (2022). Mesoporous materials as elements of modern drug delivery systems for anti-inflammatory agents: A review of recent achievements. *Pharmaceutics*. 14(8), 1542; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081542>

Musakhanian, J., Osborne, D. W., & Rodier, J. D. (2024). Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol® in Complex Formulations. *AAPS PharmSciTech*. 25:201 <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02886-8>

Musallam, A. A., Aldeeb, R. A., Mansour, R. M., Kassem, M. A. E. K., Saeed, D. F., Mahdy, M. A., Abdelnaby R.M., Elnahas, H.M., Ibrahim, T. M. (2025). Development of a Novel Drug Delivery System “Nanoemulfoam” for Topical Delivery of Terbinafine Hydrochloride as a Repurposed Therapy in Skin Cancer: Formulation, Optimization, In Vitro Characterization, Ex Vivo Transdermal Permeability, Cytotoxicity Studies, and In Silico Assessment. *Pharmaceutics*, 18(7), 972.

Naseer, M. N., Zaidi, A. A., Khan, H., Kumar, S., bin Owais, M. T., Jaafar, J., ... & Uzair, M. (2021). Mapping the field of microbial fuel cell: A quantitative literature review (1970–2020). *Energy Reports*, 7, 4126-4138. [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com)

Neubert, R. H. (2024). Mechanisms of penetration and diffusion of drugs and cosmetic actives across the human Stratum corneum. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 202, 114394.

Nguyen, H. X. & Nguyen, C. N. (2023). Microneedle-mediated transdermal delivery of biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 15(1), 277; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010277>

Nguyen, H. X. (2025). Beyond the Needle: Innovative Microneedle-Based Transdermal Vaccination. *Medicines*. 12(1), 4; <https://doi.org/10.3390/medicines12010004>

Nikoniuk, A., Lilova, K., Thomas, M., & Szita, N. (2025). The potential of microfluidic cell analysis in CAR T cell therapy manufacturing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 13, 1613836.

Nikzamir, M., Hanifehpour, Y., Akbarzadeh, A., & Panahi, Y. (2021). Applications of dendrimers in nanomedicine and drug delivery: A review. *J Inorg Organomet Polym* 31, 2246–2261 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10904-021-01925-2>

Ordiz, I., A. Vega, J., Martín-Sanz, R., García-Suárez, O., E. del Valle, M., & Feito, J. (2021). Transdermal Drug Delivery in the Pig Skin. 13(12):2016. doi: 10.3390/pharmaceutics13122016

Panagiotou, T. & J. Fisher, R. (2011). Enhanced Transport Capabilities via Nanotechnologies: Impacting Bioefficacy, Controlled Release Strategies, and Novel Chaperones. 902403. doi: 10.1155/2011/902403

Panda, P., Mohanty, T., & Mohapatra, R. (2025). Advancements in transdermal drug delivery systems: Harnessing the potential of macromolecular assisted permeation enhancement and novel techniques. *Aaps Pharmscitech.* 26, 29 (2025). <https://doi.org/10.1208/s12249-024-03029-9>

Parhi, R. & Mandru, A. (2021). Enhancement of skin permeability with thermal ablation techniques: concept to commercial products. *Drug Delivery and Translational Research* 11:817–841. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00823-3>

Pathak, M. P. & Mahalwar, A. (). A Review On Transdermal Drug Delivery Of Nsaids: Mechanistic Insights And Formulation Strategies. *Pharmaceutical Research.* 14(21), 1355-1373.

Patne, A. Y., Akramuddaula, K., Patel, D., Suryawanshi, M., & Vinchurkar, K. (2025). Applications of Natural Polymers in Controlled-Release Systems. In *Innovative Pharmaceutical Excipients: Natural Sources* (pp. 249-298). Singapore: Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-96-7959-1_11

Peate, I. (2021). The skin: largest organ of the body. *British Journal of Healthcare Assistants.* 15(9), <https://doi.org/10.12968/bjha.2021.15.9.44>

Peña-Juárez, M. C., Guadarrama-Escobar, O. R., & Escobar-Chávez, J. J. (2022). Transdermal delivery systems for biomolecules. *Journal of Pharmaceutical Innovation,* 17(2), 319-332.

Potuk, K., Bayraktar, O. (2024). Novel Pharmaceutical Forms Including Biopolymer Encapsulated Antiviral Natural Compounds. In: Visakh, P.M., Bayraktar, O. (eds) *Recent Progress in Nanobiotechnology. Interdisciplinary Biotechnological Advances.* Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-97-2843-5_10

Prabhakar, D., Sreekanth, J., & N Jayaveera, K. (2013). Transdermal Drug Delivery Patches: A Review. J. Drug Delivery Ther.3(4):231-2
<https://doi.org/10.22270/jddt.v3i4.590>

Praestegaard, M., Steele, F., & Crutchley, N. (2022). Polyaphron dispersion technology, a novel topical formulation and delivery system combining drug penetration, local tolerability and convenience of application. *Dermatology and Therapy*. 12:2217–2231
<https://doi.org/10.1007/s13555-022-00794-y>

Prashar, M., Aggarwal, G., & L Harikumar, S. (2014). Synergistic Action Of Penetration Enhancers In Transdermal Drug Delivery. *J. Drug Delivery*, 16 ;4(3):45-51.

Preeti, Sambhakar, S., Malik, R., Bhatia, S., Al Harrasi, A., Rani, C., ... & Sehwat, R. (2023). Nanoemulsion: an emerging novel technology for improving the bioavailability of drugs. *Scientifica*, 2023(1), 6640103.

Priya, S. & Singhvi, G. (2022). Microneedles-based drug delivery strategies: A breakthrough approach for the management of pain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 155,113717,<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113717>.

Pulipati, S., Puttagunta, S. B., Varshini, S. K., Sai, K. D. P., Lakshmi, M. C., Bhargavi, M. U., & Kumar, P. L. Exploring The Insights And Innovations Of Herbal Transdermal Patches: A Comprehensive Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 24(3), 64-75, www.iosrjournals.org

Qu, F., Geng, R., Liu, Y., & Zhu, J. (2022). Advanced nanocarrier-and microneedle-based transdermal drug delivery strategies for skin diseases treatment. *Theranostics*. [nih.gov](https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2022.100850)

Rahban, M., Ahmad, F., Piatyszek, M. A., Haertlé, T., Saso, L., & Saboury, A. A. (2023). Stabilization challenges and aggregation in protein-based therapeutics in the

pharmaceutical industry. RSC advances, 13(51), 35947-35963.

Raina, N., Rani, R., Thakur, V. K., & Gupta, M. (2023). New insights in topical drug delivery for skin disorders: from a nanotechnological perspective. *ACS Omega*, 8, 19145–19167.

Ramadon, D., McCrudden, M. T., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug delivery and translational research*, 12(4), 758-791.

Ramadon, D., T. C. McCrudden, M., J. Courtenay, A., & F. Donnelly, R. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Deliv Transl Res.* 20;12(4), 758–791. doi: 10.1007/s13346-021-00909-6

Raslan, H. Y., Faisal, W., Abdellah, N. H., Abouelmagd, S. A., & Ibrahim, E. A. (2025). The potential of microneedle platforms in addressing pediatric drug delivery challenges: perspectives of healthcare professionals and parents. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 14(1), 72.

Raszewska-Famielec, M., & Flieger, J. (2022). Nanoparticles for topical application in the treatment of skin dysfunctions—an overview of dermo-cosmetic and dermatological products. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15980.

Rathi, P., Chowdhury, S., & Siril, P. F. (2025). A Decade-Long Journey in Design Strategies and Structure–Property Relationships of Covalent Organic Framework Nanocarriers for Anticancer Drug Delivery. 21(39), e05835 *Small*. doi.org/10.1002/sml.202505835

Rathod, P., Kamdar, K., Sanghavi, S., Tirgar, P., Debur, R., & Dudhat, K. (2025). Gold Nanoparticles in the Treatment of Soft Tissue Injury: A Systematic Review. *Current*

Drug Therapy. Bentham Science, doi.org/10.2174/0115748855331328250211053716

Rochín-Wong, S., & Vélaz Rivas, I. (2022). Lipid and Polymeric Nanocapsules. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.103906

Rohilla, S. (2024). Colloidal and Supramolecular Drug Delivery Systems. Cambridge Scholars Publishing,

Safta, D. A., Bogdan, C., & Moldovan, M. L. (2024). SLNs and NLCs for skin applications: enhancing the bioavailability of natural bioactives. *Pharmaceutics*. 16(10):1270. doi: 10.3390/pharmaceutics16101270

Sammasagi, S. S., Sutar, K. P., & Hooli, S. (2025). Scale-up and quality control challenges in the industrial manufacturing of nanoformulations: current trends and future perspectives. *IJSAT-International Journal on Science and Technology*, 16(2). ijsat.org

Santos, H. A. (2024). Natural compounds-based nanomedicines for cancer treatment: Future directions and challenges. *Drug Delivery and Translational Research*, 14(10), 2845-2916.

Schlich, M., Musazzi, U. M., Campani, V., Biondi, M., Franzé, S., Lai, F., ... & Cilurzo, F. (2022). Design and development of topical liposomal formulations in a regulatory perspective. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(8), 1811-1828.

Selvasembian, R., Mal, J., Rani, R., Sinha, R., Agrahari, R., Joshua, I., ... & Pradhan, N. (2022). Recent progress in microbial fuel cells for industrial effluent treatment and energy generation: Fundamentals to scale-up application and challenges. *Bioresource technology*, 346, 126462.

Sghier, K., Mur, M., Veiga, F., Cláudia Paiva-Santos, A., & C. Pires, P. (2024). Novel Therapeutic Hybrid Systems Using Hydrogels and Nanotechnology: A Focus on

Nanoemulgels for the Treatment of Skin Diseases. 6;10(1):45. doi: 10.3390/gels10010045

Sguizzato, M., Esposito, E., & Cortesi, R. (2021). Lipid-based nanosystems as a tool to overcome skin barrier. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8319.

Sguizzato, M., Esposito, E., & Cortesi, R. (2021). Lipid-Based Nanosystems as a Tool to Overcome Skin Barrier. *Int J Mol Sci.*22(15):8319. doi: 10.3390/ijms22158319

Shah, SWA., Li, X., Yuan, H., Shen, H., Quan, S., Pan, G., Ishfaq, M., Shah, AU., Xie, H., Shao, J. 2025. Innovative transdermal drug delivery systems: Benefits, challenges, and emerging application. *BMEMat*, <https://doi.org/10.1002/bmm2.70001>

Shao, C., Wu, L., Zhang, H., Jiang, Q., Xu, X., Wang, Y., ... & Wang, X. (2021). A versatile approach to boost oxygen reduction of Fe-N4 sites by controllably incorporating sulfur functionality. *Advanced Functional Materials*, 31(25), 2100833.

Sharma, K., Porat, Z., & Gedanken, A. (2021). Designing natural polymer-based capsules and spheres for biomedical applications a review. *Polymers*. 13(24), 4307; <https://doi.org/10.3390/polym13244307>

Shende, S. M. & Khapne, A. K. (). Exploring The Evolution Of Patches And Impact Of Smart Patches On Drug Delivery: A Comprehensive Review. *IJPSR*, 15(12): 3397-3405.

Singh, A., & Joshi, K. (2025). Novel Approaches in Controlled and Sustained Release Dosage Forms: Enhancing Therapeutic Efficacy. *Journal of Research in Pharmaceutics and Industrial Pharmacy*, 7(2). mantechpublications.com

Singpanna, K., Suriyaamporn, P., Pornpitchanarong, C., Ngawhirunpat, T., Li, S. K., & Opanasopit, P. (2025). Chitosan-gold nanoparticles: A trend of skin permeation enhancement effect in animal and human skin model. *Journal of Drug Delivery Science*

and Technology, 105, 106598.

Sivadasan, D. & Madkhali, O. A. (2024). The design features, quality by design approach, characterization, therapeutic applications, and clinical considerations of transdermal drug delivery system. *Pharmaceuticals*. 17(10), 1346; <https://doi.org/10.3390/ph17101346>

Souto, E. B., Figueiro, J. F., Fernandes, A. R., Cano, A., Sanchez-Lopez, E., Garcia, M. L., ... & Silva, A. M. (2022). Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. *Heliyon*, 8(2). doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08938

Souto, E. B., Macedo, A. S., Dias-Ferreira, J., Cano, A., Zielińska, A., & Matos, C. M. (2021). Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of active pharmaceutical ingredients (APIs). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9743.

Stefanov, S. R. & Andonova, V. Y. (2021). Lipid nanoparticulate drug delivery systems: recent advances in the treatment of skin disorders. *Pharmaceuticals*. 14(11), 1083; <https://doi.org/10.3390/ph14111083>

Subramanian, P. (2021). Lipid-based nanocarrier system for the effective delivery of nutraceuticals. *Molecules*. 26(18), 5510; <https://doi.org/10.3390/molecules26185510>

Supe, S. & Takudage, P. (2021). Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review. *Skin Research and Technology*. ;27:299–308. DOI: 10.1111/srt.12968

Tang, Y., Zhou, A., Zhou, S., Ruan, J., Qian, C., Wu, C., & Ye, L. (2024). Preparation of VC nanoliposomes by high pressure homogenization: Process optimization and evaluation of efficacy, transdermal absorption, and stability. *Heliyon*, 10(9), e29516

doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29516

Tapfumaneyi, P., Imran, M., Mohammed, Y., & Roberts, M. S. (2022). Recent advances and future prospective of topical and transdermal delivery systems. *Frontiers in Drug Delivery*, 2, 957732.

Thapa, R. K. & Kim, J. O. (2023). Nanomedicine-based commercial formulations: Current developments and future prospects. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 53:19–33, <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00607-6>

Tiwari, C., Choudhary, M., Malik, P., Jaiswal, P. K., & Chauhan, R. (2022). Transdermal Patch: A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 12(6). 10.22270/jddt.v12i6.5779

Tiwari, R., Sethiya, N. K., Gulbake, A. S., Mehra, N. K., Murty, U. S. N., & Gulbake, A. (2021). A review on albumin as a biomaterial for ocular drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 191, 591-599.

Valdivia-Olivares, R. Y., Rodriguez-Fernandez, M., Álvarez-Figueroa, M. J., Kalergis, A. M., & González-Aramundiz, J. V. (2021). The importance of nanocarrier design and composition for an efficient nanoparticle-mediated transdermal vaccination. *Vaccines*, 9(12), 1420.

Vaseem, R. S., D’cruz, A., Shetty, S., Vardhan, A., Shenoy, S., Marques, S. M., ... & Verma, R. (2023). Transdermal drug delivery systems: a focused review of the physical methods of permeation enhancement. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 14(1), 67.

Vélaz-Rivas, I., & Rochin-Wong, S. (2022). Lipid and polymeric nanocapsules. In *Drug carriers* (Chapter 10). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.103906>.

Verbarendse, M., Snyder, R., & Lakshmipathy, U. (2023). Mini-review: Equipment

evaluation for process scalability and readiness for current Good Manufacturing Practices in cell therapy workflows. *Cytotherapy*, 25(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.05.005>

Virmani, T., Kumar, G., Sharma, A., Pathak, K., Akhtar, M. S., Afzal, O., & Altamimi, A. S. (2023). Amelioration of cancer employing chitosan, its derivatives, and chitosan-based nanoparticles: Recent updates. *Polymers*, 15(13), 2928.

Viswanath, H. S. (2022). *Bioprocess Scale-Up And Scale-Down: Bulk Production. Concepts & Applications*. 68-74, Black Prints India Inc.,

Vora, L. K., McMillian, H., Mishra, D., Jones, D., & Thakur, R. R. S. (2025). In-situ forming solvent-induced phase inversion (SIPI) implants for controlled drug delivery: Role of hydrophilic polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114(5), 103717.

Walsh, J., Penazzato, M., Scott, C., & Casas, C. P. (2021). Innovative delivery systems for paediatric medicines: technology landscape. [google.com](https://www.google.com)

Wang, K., Nakano, K., Naderi, N., Bajaj-Elliott, M., & Mosahebi, A. (2021). Is the skin microbiota a modifiable risk factor for breast disease: A systematic review. *The Breast*, 59, 279-285.

Wang, M., Wang, Z., Liu, T., Zhang, J., Shen, T., Hu, F. & Ye, R. (2023). Enhanced Skin Permeation of Anti-Aging Peptides Using Bioactive Ionic Liquids at Low Concentrations. *Advanced Functional Materials*, 33(42), 2304397.

Wang, P., Gao, J., Guo, S., Liu, H., Cao, C., Hong, S., ... & Xu, R. (2023). Benefits of topical indigo naturalis nanofibrous patch on psoriatic skin: A transdermal strategy for botanicals. *Materials Today Bio*, 22, 100756.

Williams-Fegredo, T., Davies, L., Knevelman, C., Miskin, J., Mitrophanous, K., & Rafiq,

Q. A. (2024). Auto-transduction in lentiviral vector bioprocessing: A quantitative assessment and a novel inhibition strategy. *Biotechnology and Bioengineering*, 121(12), 3728-3741.

Wong, S. H. D., Deen, G. R., Bates, J. S., Maiti, C., Lam, C. Y. K., Pachauri, A., ... & Dodda, J. M. (2023). Smart skin-adhesive patches: from design to biomedical applications. *Advanced Functional Materials*, 33(14), 2213560.

Wong, W. F., Ang, K. P., Sethi, G., & Looi, C. Y. (2023). Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. *Medicina*. 59(4), 778; <https://doi.org/10.3390/medicina59040778>

Wu, Y., Jeong, H., Wang, W., Wu, C., Lu, A., Pan, X., & Huang, Z. (2025). Polymer modification effects in nanocarrier-loaded dissolving microneedles: Implications for transdermal drug delivery. *Chinese Chemical Letters*, 37(3), 111944, <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2025.111944>

Yadav, A., Yadav, M., & Mishra, S. (2023). A review on drug stability. *International Journal of Science and Research Archive*, 09(01), 474–485. : <https://doi.org/10.30574/ijrsra.2023.9.1.0424>

Yang, C., Peng, X., Shi, Y., Zhang, Y., Feng, M., Tian, Y., ... & Shi, X. (2024). Umbilical therapy for promoting transdermal delivery of topical formulations: Enhanced effect and underlying mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*, 652, 123834.

Yang, Y., Xu, L., Jiang, D., Chen, B. Z., Luo, R., Liu, Z., ... & Li, Z. (2021). Self-powered controllable transdermal drug delivery system. *Advanced Functional Materials*, 31(36), 2104092.

Yang, Y., Zhou, R., Wang, Y., Zhang, Y., Yu, J., & Gu, Z. (2023). Recent advances in oral and transdermal protein delivery systems. *Angewandte Chemie*, 135(10),

e202214795.

Yilmaz, E. G., Ece, E., Erdem, Ö, Eş, I., & Inci, F. (2023). A sustainable solution to skin diseases: ecofriendly transdermal patches. *Pharmaceutics*. 15(2), 579; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020579>

Yousef, H., Alhajj, M., Fakoya, A.O. (2025). *Sharma Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>

Yu, Y. Q., Yang, X., Wu, X. F., & Fan, Y. B. (2021). Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 9, 1-17.

Zen, F., Fornasari, B. E., Nato, G., Fogli, M., Luzzati, F., Ronchi, G., ... & Gambarotta, G. (2022). Migrating Schwann Cells Use Blood Vessels Like A Pathway To Colonize Nerve Conduits. In *Journal of Biological Research*. e 95:(s1) unito.it

Zhang, H., Pan, Y., Hou, Y., Li, M., Deng, J., Wang, B., & Hao, S. (2024). Smart Physical-Based Transdermal Drug Delivery System: Towards Intelligence and Controlled Release. *Small*. 20(9), 2306944 doi.org/10.1002/sml.202306944

Zhao, L., Chen, J., Bai, B., Song, G., Zhang, J., Yu, H., ... & Lu, G. (2024). Topical drug delivery strategies for enhancing drug effectiveness by skin barriers, drug delivery systems and individualized dosing. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1333986.

Zhou, H., Luo, D., Chen, D., Tan, X., Bai, X., Liu, Z., Yang, X., & Liu, W. (2021). Current Advances of Nanocarrier Technology-Based Active Cosmetic Ingredients for Beauty Applications. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 14:867–887. doi: 10.2147/CCID.S313429

Zhou, L., Xu, S., & Li, S. (2025). Microneedle-Mediated Transdermal Drug Delivery for the Treatment of Multiple Skin Diseases. *Pharmaceutics*. 17(10), 1281; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101281>

Zhuang, Z. M., Wang, Y., Feng, Z. X., Lin, X. Y., Wang, Z. C., Zhong, X. C., ... & Tan, W. Q. (2024). Targeting diverse wounds and scars: recent innovative bio-design of microneedle patch for comprehensive management. *Small*, 20(18), 2306565.

Zia, S., Pizzuti, V., Paris, F., Alviano, F., Bonsi, L., Zattoni, A., ... & Marassi, V. (2024). Emerging technologies for quality control of cell-based, advanced therapy medicinal products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 246, 116182.

Zielińska-Górska, M., Sawosz, E., Sosnowska, M., Hotowy, A., Grodzik, M., Górski, K., ... & Chwalibog, A. (2022). Molecular biocompatibility of a silver nanoparticle complex with graphene oxide to human skin in a 3D epidermis in vitro model. *Pharmaceutics*, 14(7), 1398.

Zoabi, A., Touitou, E., & Margulis, K. (2021). Recent advances in nanomaterials for dermal and transdermal applications. *Colloids and Interfaces*. 5(1), 18; <https://doi.org/10.3390/colloids5010018>

Zorab, M. M., Qadir, A. M., & Ahmed, A. M. A. (2025). Dendrimers as drug delivery vehicles: a comprehensive review. *Cellular and Molecular Biology*. *Cell. Mol. Biol.* 71(1): 1-12

Zwirner, J., Hammer, N. (2024). Anatomy and Physiology of the Skin. In: Nischwitz, S.P., Kamolz, L.P., Branski, L.K. (eds) *Scars*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-24137-6_1

YOĞUN BAKIMDA SEDASYON

Mehmet Kenan EROL¹

1. GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sedasyon, kritik hastaların tedavi ve bakımında en sık kullanılan girişimlerden biridir. Sedasyon, yalnızca hasta konforu için değil, aynı zamanda tedavi sürecinin etkinliği ve güvenliği için de önemlidir. Kritik hastalar sıklıkla mekanik ventilasyona ihtiyaç duydukları, invaziv işlemlere tabi tutuldukları ve yüksek stres altında oldukları için, sedasyon olmadan şiddetli ajitasyon, anksiyete ve tedaviye uyumsuzluk gelişebilir (Gitti ve ark., 2022).

Mevcut sedasyon uygulamalarının temel amacı, minimal düzeyde etkili sedasyon sağlamaktır. Geçmişte derin sedasyon standart yaklaşım olarak kabul ediliyordu. Ancak, derin sedasyonun mortaliteyi artırdığı, deliryum gelişimini kolaylaştırdığı ve ventilatörden ayrılmayı geciktirdiği gösterilmiştir (Shehabi ve ark., 2019). Bu nedenle, modern yoğun bakım pratiğinde hafif sedasyon (RASS -2 ila 0) hedeflenmektedir (Devlin ve ark., 2018).

Sedasyonun önemi yalnızca kısa vadeli klinik sonuçlarla sınırlı değildir. Son araştırmalar, sedasyon derinliğinin ve seçilen ilaçların uzun vadeli bilişsel işlev, psikososyal uyum ve hatta sosyal yeniden entegrasyon için belirleyici olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2017). Bu nedenle sedasyon, günümüzde sadece “uyutma” değil, aynı zamanda uzun dönem

¹ Doç. Dr, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-1493-8828.

hasta sonuçlarını etkileyen terapötik bir müdahale olarak görülmektedir.

2. SEDASYONUN AMAÇLARI VE ENDİKASYONLARI

2.1. Genel Amaçlar

Yoğun bakımda sedasyonun başlıca amaçları şunlardır:

1. **Mekanik ventilasyon toleransı:** Mekanik ventilasyon ve endotrakeal tüp yerleştirilmesi hastalarda ajitasyona neden olabilir. Sedasyon kullanımı, bu uyumsuzluğu azaltarak optimum oksijenasyonu destekler.
2. **Ajitasyon ve anksiyete yönetimi:** Yoğun bakım üniteleri, sürekli alarmlar, yüksek gürültü seviyeleri, sürekli izleme ve sık invaziv işlemler nedeniyle hastalar için yoğun stres yaratan bir ortamdır. Bu stres faktörleri, kritik hastalarda anksiyete, korku ve psikolojik travma geliştirmeye yatkınlık yaratır. Sedasyon uygulamaları, bu olumsuz çevresel ve tedaviyle ilişkili faktörlerin psikolojik etkilerini azaltarak hem psikolojik refahın korunmasına hem de tedavi sürecine uyumun artırılmasına katkıda bulunur.
3. **Ağrı kontrolüyle entegrasyon:** Kritik hastalarda, sedatif ajanlar genellikle ağrı kesicilerle birlikte uygulanır ve hem ağrıyı etkili bir şekilde hafifletmeyi hem de ajitasyon ve huzursuzluğu kontrol altına almayı amaçlar.
4. **Hemodinamik stabilitenin korunması:** Kritik hastalarda ajitasyon ve yetersiz analjezi, sempatik sinir sistemi aktivitesini önemli ölçüde artırarak taşikardi, hipertansiyon, miyokardiyal oksijen tüketiminde artış ve hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Bu durum,

özellikle sınırlı kardiyak rezervi veya çoklu organ disfonksiyonu olan hastalarda ciddi klinik riskler oluşturur. Uygun şekilde titre edilen sedasyon, ajitasyon ve ağrıya karşı oluşan bu uyumsuz sempatik yanıtı baskılayarak hemodinamik stabiliteye katkıda bulunur. Bu da ventilatör uyumunu iyileştirir ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar. Güncel kılavuzlar (örneğin PADIS 2018, SCCM/ESICM 2021) sedasyonun sadece hasta konforunu artırmakla kalmayıp aynı zamanda fizyolojik stres yanıtını azaltarak kritik hastalarda dolaylı olarak mortalite ve morbidite riskini de azalttığını vurgulamaktadır.

5. **Nörolojik endikasyonlar:** Status epileptikus, kafa içi basınç artışı, travmatik beyin hasarı gibi durumlarda sedasyon hem nöbet kontrolünü sağlar hem de nöroprotektif etki gösterir.
6. **Cerrahi sonrası kritik bakım:** Sedasyon, özellikle kardiyak ve majör cerrahi girişimlerden sonraki erken postoperatif dönemde hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve miyokardiyal oksijen tüketimini kontrol etmek için klinik açıdan kritik bir yaklaşımdır. Bu dönemde uygun sedatif kullanımı, hem hasta-ventilatör koordinasyonunu kolaylaştırmaya hem de cerrahi stres yanıtını azaltarak komplikasyon riskini en aza indirmeye katkıda bulunur.

2.2. Özel Hasta Gruplarında Endikasyonlar

Pediyatrik hastalar: Pediyatrik yoğun bakım hastalarında invaziv prosedürlerin tolere edilebilirliğini sağlamak için sedasyon klinik olarak gereklidir. Ancak, çocuklarda farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerde yetişkinlere kıyasla önemli farklılıklar olması, sedatif ajanların seçimi ve dozajının titizlikle planlanmasını gerektirir.

Geriatrik hastalar: Geriatrik yoğun bakım hastalarında farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerdeki yaşa bağlı değişiklikler, ilaç metabolizmasının yavaşlamasına ve eliminasyon yarı ömrünün uzamasına neden olur. Bu nedenle, sedatif ajanlar daha düşük dozlarda ve dikkatli titrasyonla uygulanmalıdır. Ayrıca, yaşlı bireylerde deliryum insidansının artması nedeniyle ilaç seçimi ve sedasyon derinliği konusunda özel dikkat gösterilmelidir.

Sepsisli hastalar: Hemodinamik instabilite varlığında, ketamin veya düşük doz deksmedetomidin gibi ajanlar, kardiyovasküler sistem üzerindeki minimal depresan etkileri ve göreceli stabiliteleri nedeniyle klinik olarak uygun kabul edilir. Sedasyon endikasyonlarını belirlerken bireysel bir yaklaşım benimsenmeli ve her hasta için risk-fayda dengesi değerlendirilmelidir (Hernandez ve ark., 2024).

3. SEDASYON DERİNLİĞİ VE İZLEM

3.1. Sedasyon Derinliğinin Önemi

Sedasyon derinliği, hasta sonuçlarını doğrudan etkileyen kritik bir faktördür. Aşırı sedasyon, uzamış mekanik ventilasyon, artmış enfeksiyon riski, bası yaraları, deliryum ve mortalite artışı ile ilişkilidir (Shehabi ve ark., 2019). Öte yandan yetersiz sedasyon, hasta-ventilatör uyumsuzluğuna, ajitasyona, endotrakeal tüpün çekilmesine ve tedavi uyumsuzluğuna yol açabilir (Stephens ve ark., 2022). Bu nedenle sedasyon, rastgele değil; hedefe yönelik ve düzenli aralıklarla izlenerek uygulanmalıdır. Modern yoğun bakım kılavuzları, genellikle hafif sedasyonun (RASS -2 ila 0) hedeflenmesini önermektedir (Devlin ve ark., 2018).

3.2. Klinik Sedasyon Ölçekleri

Klinik ölçüm yöntemleri, yoğun bakımda sedasyonun günlük değerlendirilmesinde temel araçtır.

3.2.1. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), -5 (uyandırılmaz) ile +4 (şiddetli ajitasyon) arasında kalıcı bir aralıkta hastaların sedasyon amaçlı yaygın yaygın bir ölçektir. Geniş kullanım alanına sahip olması, yüksek düzeyde geçerlilik ve yayım gösterimi ve deliryum değerlendirmesi ile birlikte kullanılabilmesi en önemli veri sayısı arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, kas gevşetici tedavi alanı veya derin sedasyondaki kayıt yeterli değerlendirmenin sağlanamaması önemli bir sınırlılık içermektedir. Güncel uygulamalarda, özellikle 2020 sonrasında birçok merkezde sedasyon takibinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekte ve klinik karar seçeneklerinde sıklıkla tercih edilmektedir.

3.2.2. Sedation-Agitation Scale (SAS)

Sedation-Agitation Scale (SAS), 1 (uyandırılmaz) ile 7 (çok ajite) arasında değişen bir aralıkta hastaların sedasyon ve ajitasyon düzeylerini değerlendiren bir ölçektir. Kullanımının basit ve hızlı olması en önemli avantajı olarak öne çıkarken, Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) kadar ayrıntılı değerlendirme yapamaması önemli bir dezavantajdır. Buna rağmen, özellikle Kuzey Amerika'daki birçok yoğun bakım ünitesinde sedasyon takibinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

3.2.3. Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Motor Aktivite Değerlendirme Ölçeği (MAAS), hastaların sedasyon seviyelerini 0 (tepkisiz) ile 6 (çok ajite) arasında değişen bir ölçekte ölçer. Bu ölçek, özellikle araştırmalarda, objektif sonuçlar sağlamaı nedeniyle önemli bir

avantaj sunar. Ancak en önemli dezavantajı, klinik uygulamada Richmond Ajitasyon-Sedasyon Ölçeği (RASS) kadar yaygın kullanılmamasıdır.

3.2.4. Ramsay Sedation Scale (RSS)

Sedasyon değerlendirmesinde kullanılan bu ölçeğin aralığı 1 (endişeli, ajite) ile 6 (uyandırılmama) arasındadır. Tarihsel olarak kullanılan en eski ölçeklerden biri olması ve kolay uygulanabilmesi temel avantajları arasındadır. Ancak, ölçekler arasındaki geniş çeşitlilik nedeniyle sedasyon derinliğini tam olarak yansıtamaması en önemli dezavantajı olarak kabul edilir.

3.3. Objektif Ölçüm Yöntemleri

3.3.1. Bispectral Index (BIS): Bispectral Index (BIS), elektroensefalografi (EEG) temelli bir monitörizasyon yöntemi olup anestezi ve yoğun bakım pratiğinde sedasyon ya da hipnoz düzeyini objektif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (Punjasawadwong ve ark., 2014). EEG'den elde edilen ham elektriksel aktivite, 0 ile 100 arasında değişen bir puan üretmek için bispektral analiz algoritmaları kullanılarak işlenir; 100 tam uyanıklığı, 40-60 cerrahi anestezi için önerilen aralığı ve <40 derin hipnozu veya aşırı sedasyon riskini gösterir. BIS'in en önemli avantajlarından biri, sedasyon derinliğini klinik ölçeklerden (örneğin RASS, Ramsay) daha objektif olarak yansıtmasıdır. Ayrıca aşırı sedasyonun önlenmesine ve daha güvenli ilaç titrasyonu sağlanmasına katkıda bulunur. Ancak, kas aktivitesinden, elektrot yerleşiminden veya eserlerden etkilenebilmesi nedeniyle sınırlamaları vardır ve özellikle pediatrik ve yaşlı hasta gruplarında doğruluğu tartışmalıdır.

3.3.2. Entropy monitörizasyonu:

EEG (elektroensefalografi) sinyallerini analiz ederek anesteziyi değerlendirir. Bu yöntem, iki parametreye göre

değerlendirme yapar: Durum Entropisi (SE), 0 ile 91 arasında değerler verir ve daha çok EEG'ye odaklanırken, Tepki Entropisi (RE), 0 ile 100 arasında değerler verir ve hem EEG hem de yüz kası aktivitesini (EMG) içerir. SE'den büyük bir RE değeri, yüz kası aktivitesine bağlı olarak hastada olası bir uyanıklık veya ağrı tepkisi belirtisi olarak yorumlanır (Pun ve ark., 2019). Bununla birlikte, Narcotrend monitörizasyonu, EEG sinyallerini uyku evrelerine benzer şekilde sınıflandırarak anestezi derinliğini değerlendirir. A'dan (uyanıklık) F'ye (derin anestezi) kadar altı evrede çalışan bu yöntem, özellikle pediatrik hastalar, yaşlılar ve beyin fonksiyon bozukluğu olan özel hasta grupları için faydalıdır. BIS'e benzer şekilde anesteziyi titre etmeye yardımcı olan Narcotrend'in, bazı çalışmalarda BIS'ten daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu EEG tabanlı yöntemler, özellikle kas gevşetici uygulanan veya derin sedasyon altında klinik değerlendirmesi zor olan hastalarda faydalı araçlar olarak kullanılmaktadır (Pun ve ark., 2019).

3.4. Delirium Tarama Ölçekleri

Yoğun bakım hastalarında sedasyon ve delirium sıkı ilişkilidir. Bu nedenle sedasyon izlemi yalnızca bilinç düzeyi ile sınırlı kalmamalı, aynı zamanda delirium taraması da yapılmalıdır (Barr ve ark., 2013).

3.4.1. Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)

Yoğun bakım hastalarında deliryumu hızla teşhis etmek için geliştirilen bu ölçek, günümüzde en yaygın kullanılan delirium tarama yöntemlerinden biridir. %80-90 duyarlılık ve yaklaşık %90 özgüllük ile yüksek tanı gücüne sahiptir. Uygulama kolaylığı ve klinik pratikteki güvenilirliği, özellikle yoğun bakım ünitelerinde rutin kullanım için popüler bir araç olmasını sağlamaktadır. 2021-2023 yılları arasında yürütülen son çalışmalar, özellikle yaşlı hastalarda yüksek geçerlilik

göstererek, yaşlı popülasyonda deliryum teşhisi için önemli bir araç haline gelmiştir.

3.4.2. Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

Bu ölçek, deliryumun sekiz semptomu tarayarak değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıntılı semptom analizi, kapsamlı bir değerlendirmeye olanak tanıyarak önemli bir avantaj sağlar. Ancak, CAM-ICU'ye kıyasla daha uzun uygulama süresi bir dezavantaj olarak kabul edilir.

3.4.3. Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Bu ölçek, hemşireler tarafından kolayca uygulanabilen ve kısa sürede tamamlanabilen bir değerlendirme aracıdır. Pratik kullanımı klinik ortamlarda avantajlar sunar. Ancak bazı çalışmalarda, CAM-ICU'a göre daha düşük duyarlılık bildirilmiştir ve bu da yöntemin bir sınırlaması olarak kabul edilir.

3.5. Pediatrik Sedasyon Ölçekleri

Çocuklarda erişkin ölçeklerinin kullanımı çoğu zaman yanıltıcı olabilmektedir, bu nedenle pediatrik gruba özgü ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden biri olan COMFORT Ölçeği, altı davranışsal ve iki fizyolojik parametreyi değerlendirerek sedasyon düzeyini ölçmekte olup pediatrik yoğun bakım ünitelerinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında, özellikle bebekler ve küçük çocuklarda ağrı ve sedasyon değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan FLACC Ölçeği (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability), çocuğun yüz ifadesi, bacak hareketleri, aktivite düzeyi, ağlama durumu ve teselli edilebilirliğini gözlemleyerek objektif bir değerlendirme sağlar. Böylece, çocukların klinik izlemlerinde sedasyon ve analjezi yönetimine yönelik daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi mümkün olmaktadır.

3.6. Klinik Hedefler

Hafif sedasyon, -2 ile 0 arasında bir RASS'ı hedefler ve mortaliteyi, mekanik ventilasyon süresini ve deliryum riskini azalttığı için yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla tercih edilir. Öte yandan, derin sedasyon yalnızca ARDS, status epileptikus, refrakter hipertansiyon ve artmış intrakraniyal basınç gibi özel durumlarda gereklidir ve bu klinik durumlarda tedavinin etkinliğini artırmak için uygulanır.

4. YOĞUN BAKIMDA SEDASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR

Yoğun bakım hastalarında sedasyon amacıyla kullanılan ilaçların seçimi; hemodinamik stabilite, organ fonksiyonları, alta yatan hastalık, eşlik eden durumlar, ilaç etkileşimleri ve hastanın sedasyon ihtiyacına bağlı olarak değişir (Marcos-Vidal ve ark., 2023). Kullanılacak ajanın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yoğun bakım ortamında ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini doğrudan etkiler (Morales Castro ve ark., 2023). Ayrıca günümüzde ilaç seçiminde sadece sedatif etkinlik değil, aynı zamanda deliryum gelişimi, nöroinflamasyon, immün yanıt ve uzun dönem kognitif etkiler de göz önünde bulundurulmaktadır (Devlin ve ark., 2018; Reade ve ark., 2016).

4.1. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler (örneğin midazolam, lorazepam ve diazepam), merkezi sinir sisteminde inhibitör görevi gören GABA-A reseptör agonistleridir. Antikonvülsan ve anksiyolitik özellikleri klinik uygulamada değerlidir ve hemodinamik stabiliteyi de önemli avantajları arasındadır. Ancak lorazepamın uzun yarı ömrü, metabolit birikimi ve deliryum riskinin artması gibi dezavantajları kullanımlarını sınırlar. Bu

nedenle benzodiazepinler kısa süreli sedasyon için tercih edilir; komplikasyon riski nedeniyle uzun süreli kullanımları önerilmez. Güncel PADIS (2018) kılavuzu, yoğun bakım ünitelerinde rutin sedasyon için mümkün olduğunca benzodiazepin kullanımından kaçınılmasını ve deliryum insidansını azaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için propofol veya deksmedetomidin gibi alternatif ajanların tercih edilmesini önermektedir (Devlin ve ark., 2018).

4.2. Propofol

Propofol, GABA reseptörlerini modüle ederek hızlı ve güçlü sedasyon sağlayan bir ajandır. Hızlı etki başlangıcı, kısa yarı ömrü, titrasyon kolaylığı ve hızlı uyanıklık durumuna dönüş gibi avantajları, onu yoğun bakım ünitelerinde kısa ve orta vadeli sedasyon için en çok tercih edilen ilaçlardan biri haline getirir. Antikonvülsan ve antiemetik özellikleri ek faydaları arasındadır. Ancak, özellikle 4 mg/kg/saat üzerindeki dozlarda ve 48 saati aşan sürelerde hipotansiyon, bradikardi ve propofol infüzyon sendromu riski gibi önemli dezavantajları vardır. Literatürdeki çok sayıda randomize kontrollü çalışma, propofolün benzodiazepinlere kıyasla daha kısa mekanik ventilasyon süreleri ve daha iyi bir iyileşme profili sağladığını göstermiştir (Barr ve ark., 2013; Hanidziar & Westover, 2022).

4.3. Deksmetomidin

Seçici bir α_2 -adrenerjik agonist olan deksmedetomidin, yoğun bakım uygulamalarında "uyanık sedasyon" sağlamasıyla öne çıkmaktadır. Bu özellik, hastaların sedasyon altında bile komutlara yanıt vermesini sağlar ve bu da özellikle mekanik ventilasyondan ayrılma döneminde avantaj sağlar. Analjezik etkisi ve deliryumu azaltmadaki risk azaltıcı rolü, diğer sedatif ajanlara göre önemli avantajları arasındadır. Ancak bradikardi ve hipotansiyon gibi kardiyovasküler yan etkileri vardır ve yüksek dozlarda rebound hipertansiyon gelişebilir. Uzun süreli

sedasyona uygunluğu, özellikle deliryum riski yüksek hastalarda ilk tercih olmasını sağlar. MENDS, SEDCOM ve SPICE III çalışmaları, deksmedetomidinin benzodiazepinlere kıyasla daha az deliryum ve daha kısa ventilasyon süreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Reade & Finfer, 2014; Trial & Ctr, 2007).

4.4. Ketamin

NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, analjezik, sedatif ve amnestik etkilere sahiptir. Sempatomimetik özellikleri sayesinde kardiyak depresyonu olmayan hastalarda güvenle kullanılabilir (Midaga ve ark., 2022). Klinik pratikte, özellikle opioid toleransı gelişmiş hastalarda etkili analjezi sağlaması, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda alternatif sedatif ajan olarak kullanılabilmesi ve astımlı hastalarda avantajlı bronkodilatör etkisi ile öne çıkmaktadır. Minimal solunum depresyonu, hemodinamik stabiliteyi desteklemesi ve opioid gereksinimini azaltması ketaminin başlıca avantajları arasında yer alırken, halüsinojenik ve psikotomimetik etkileri, kafa içi basıncını artırma riski ve uzun süreli kullanımda hepatotoksisite olasılığı önemli dezavantajları olarak bildirilmektedir. Güncel kılavuzların gözden geçirilmesi, PADIS'in (2018) ketaminin rutin sedasyon için kullanımını önermediğini, ancak refrakter ağrı veya opioid toleransı durumlarında kullanımına izin verdiğini ortaya koymaktadır. NICE (2022) kılavuzu, ketaminin özellikle yüksek opioid toleransı olan hasta gruplarında faydalı olabileceğini belirtirken, ESICM (2021) kılavuzu, seçili hasta gruplarında ek bir analjezik ajan olarak kullanımını vurgulamaktadır (Devlin ve ark., 2018; Nolan ve ark., 2021).

Fentanil, remifentanil ve morfin gibi opioidler birincil sedatif ajanlar değildir; ancak sağladıkları analjezinin yanı sıra sedatif etkilere de sahiptirler. Remifentanil, ultra kısa etkili yapısı sayesinde kolay titrasyona olanak tanır, ancak uygun maliyetlidir. Fentanil genellikle hemodinamik olarak güvenli

kabul edilse de, kümülatif etki potansiyeline sahiptir. Morfin ise histamin salınımı yaparak hipotansiyon riskini artırabilir. Güncel kılavuzlar, yoğun bakım sedasyon protokollerinde analjezi ve sedasyon dengesinin göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamakta ve "önce analjezi" stratejisini önermektedir (Devlin ve ark., 2018).

4.5. Opioidler (Sedatif-Antinozis Etki İçin)

Fentanil, remifentanil ve morfin gibi opioidler primer sedatif ajanlar değildir; ancak sağladıkları analjeziye ek olarak sedatif etkileri de mevcuttur. Remifentanil, ultra kısa etkili yapısı sayesinde kolay titrasyon imkânı sağlamakla birlikte maliyet açısından dezavantajlıdır. Fentanil, hemodinamik olarak genellikle güvenli kabul edilse de kumulatif etki potansiyeli taşımaktadır. Morfin ise histamin salınımı yaparak hipotansiyon riskini artırabilir. Güncel kılavuzlarda, yoğun bakımda sedasyon protokollerinde analjezi ve sedasyon dengesinin gözetilmesi gerektiği vurgulanmakta ve “analgesia first” stratejisi önerilmektedir (Devlin ve ark., 2018).

4.6. Antipsikotikler (Destekleyici Kullanım)

Haloperidol, olanzapin ve risperidon gibi antipsikotikler yoğun bakımda deliryum yönetimi için kullanılabilir. Ancak bu ilaçların rutin sedatif olarak kullanımı önerilmemektedir. Güncel veriler ve kılavuzlar (Devlin ve ark., 2018; NICE, 2021), antipsikotiklerin profilaktik kullanımını desteklememekte; yalnızca şiddetli ajitasyon veya deliryumun kontrol altına alınması gerektiğinde kullanılmasını önermektedir. Bu nedenle antipsikotikler, yoğun bakım sedasyon protokollerinde destekleyici ajanlar olarak değerlendirilmektedir.

4.7. Alfa-2 Agonistler (Dexmedetomidin, Klonidin)

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri, locus coeruleus üzerinden sempatik aktiviteyi baskılayarak sedasyon sağlar; Ayrıca analjezik ve sempatolitik kalıcılığa sahiptir. Deksmetomidin, kalpte metabolize edilenlerden böbreklerden atılır, eliminasyonu hızlı bir şekilde infüzyon sonrasında kısa sürede toparlanmayı sağlar. Klonidin daha uzun yarı ömrüne sahip olup, kolay ve hızlı kullanımla dağıtım sedatif etkilerinden de faydalanılabilir. Klinik kullanımda özellikle delirium riski yüksek olup, weaning süreci ve non-invaziv ventilasyonla uyum sorunlarında avantaj sağlar. En önemli korunma arasında solunumun korunmasına yol açması, delirium insidansını azaltması ve süttten kesilme sürecini kolaylaştırması yer almaktadır (Reade ve ark., 2016; Shehabi ve ark., 2019). Bununla birlikte bradikardi ve hipotansiyon riski bir arada hareket etmekte, yüksek dozlarda ise rebound hızla görülebilmektedir. Kılavuzlar da bu ajanların özelliklerini vurguluyor: PADIS 2018, delirium olan büyüyen benzodiazepinlere tercih edilmekte; NICE 2022, delirium riski yüksek veya uzun süreli sedasyon önerilenlerde ilk seçenek olarak mektepte; ESICM 2021 ise sedasyonun hedeflendiği alfa-2 agonistlerinin güçlü şekilde önerildiğini bildirmektedir.

4.8. Diğer Ajanlar

Barbitüratlar günümüzde yoğun bakımda yalnızca refrakter intrakraniyal hipertansiyon gibi büyütülerek kullanılmaktadır. Bunun dışında volatil anestezipler (örneğin sevofluran ve isofluran), son yıllarda ECMO veya özel cihazlar aracılığıyla yoğun bakımda uygulanmaya başlandı. Bu ajanların arasında güçlü analjezik etki ve hızlı uyanma profili bulunmaktadır. Ancak uygulama parçaları teknik açıdan zor ve henüz rutin kullanım yaygınlaşmamıştır (Jerath ve ark., 2020).

5. GÜNCEL KILAVUZ ÖNERİLERİ

PADIS 2018 (SCCM) kılavuzu, yoğun bakım hastalarında mümkün olduğunca benzodiazepinlerden kaçınılmasını, bunun yerine propofol veya deksmedetomidin tercihinin sunulmasını önermektedir. Bu yaklaşımın gerekçesi, benzodiazepinlerin deliryum riskinin artması, ventilatörden ayrılmanın uzaması ve uzun dönemde nörokognitif sürecin yol açabilmesidir. Ayrıca rutin kontrolde, hafif-orta düzeyde sedasyonun tercih edilmesi, sedasyon kesintilerinin yapılması ve deliryumun günlük değerlendirilmesinin (CAM-ICU, ICDSC ölçekleri ile) gerekliliği vurgulanmaktadır (Devlin ve ark., 2018).

NICE 2022 önerilerine göre, deliryum riski yüksek olan hastalarda öncelikli sedatif ajan olarak deksmedetomidin tercih edilmelidir. ESICM 2021 kılavuzu ise yoğun bakımda uyanık sedasyonun hedeflenmesi gerektiğini ve mümkün olduğunca derin sedasyondan kaçınılması gerektiğini önermektedir (NICE, 2021).

ESICM 2021 kılavuzunda, yoğun bakımda uyanık sedasyon (light sedation) hedeflenmesi ve mümkün olduğunca derin sedasyondan kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bunun temel gerekçesi, derin sedasyonun mortaliteyi artırması, nozokomiyal enfeksiyon riskini yükseltmesi, mekanik ventilasyondan ayırma sürecini geciktirmesi ve uzun dönemde bilişsel sorunlarla ilişkili bulunmasıdır. Ayrıca, hastaların günlük sedasyon düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmekte, özellikle derin sedasyon gerektiren durumlarda EEG tabanlı monitörizasyon (ör. BIS) kullanımının faydalı olabileceği belirtilmektedir. Sedasyon yönetiminin ise anestezi, yoğun bakım ve hemşirelik ekiplerinin iş birliğiyle multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Nolan ve ark., 2021).

6. SONUÇ

Yoğun bakımda sedasyon yönetimi, yalnızca kısa süreli hasta konforunu sağlamanın ötesinde, uzun dönem klinik sonuçları doğrudan etkileyen kritik bir süreçtir. Sedatif ajanların seçimi, uygulanma süresi ve titrasyonu; deliryum insidansı, mekanik ventilasyondan ayrılma (weaning) süresi, organ fonksiyonlarının korunması ve hastanın taburculuk sonrası bilişsel kapasitesi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Mart ve ark., 2021). Bu nedenle günümüzde sedasyon, sadece “hastayı uyutmak” ya da “ajitasyonu önlemek” amacını taşımamakta; aynı zamanda komplikasyonları en aza indirmeyi, erken mobilizasyonu kolaylaştırmayı ve uzun dönem yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir (Gitti ve ark., 2022).

Güncel klinik kılavuzlar, bu bağlamda önemli paradigma değişimlerinin yaşandığını vurgulamaktadır. PADIS 2018 (SCCM) ve ESICM 2021 önerileri, yoğun bakım ünitesinde mümkün olduğunca derin sedasyondan kaçınılmasını, bunun yerine hasta iletişimine olanak tanıyan hafif sedasyon uygulanmasını önermektedir. Bu yaklaşım deliryum riskini azaltır ve mekanik ventilasyondan ayrılma süresini kısaltır. NICE 2022 kılavuzu, özellikle deliryum riski taşıyan hasta gruplarında deksmedetomidin gibi alfa-2 agonistlere öncelik verilmesini önermektedir.

Benzodiazepinler (örneğin midazolam, lorazepam) uzun yıllardır yoğun bakım sedasyonu için yaygın olarak kullanılsa da, bu ajanların deliryum riskini artırdığına, ayrılma süresini uzattığına ve uzun vadeli bilişsel bozuklukla ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle, hem PADIS hem de NICE kılavuzları, benzodiazepinlerin yalnızca kısa süreli veya özel endikasyonlarda kullanılmasını ve rutin sedasyon ajanları olarak kullanılmamasını önermektedir. Buna karşılık, hızlı etki başlangıcı, kolay titrasyonu ve kısa yarı ömrü

ile propofol, yoğun bakım sedasyonunda birinci basamak ilaç olarak öne çıkmaktadır. Propofol, özellikle kısa süreli sedasyon veya hızlı uyanma gerektiren hastalarda klinik avantajlar sunmaktadır. Ancak, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda propofol infüzyon sendromu gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı nedeniyle dikkatli bir takip gerekmektedir (Singh & Anjankar, 2022).

Dexmedetomidin, alfa-2 adrenerjik agonist etkisi ile hem sedatif hem de analjezik özellik gösteren, güncel kılavuzlarda öncelikli olarak önerilen ajanlardan biridir. Deliryum insidansını azaltıcı etkileri, hemodinamik stabilite sağlaması ve non-invaziv ventilasyon ile uyumu kolaylaştırması, onu özellikle yüksek riskli hasta gruplarında öne çıkarmaktadır. Bununla birlikte bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler açısından yakın izlem gerekmektedir (Pérez-Nieto ve ark., 2023).

Sedasyon ajanı seçiminde bir diğer önemli faktör, organ fonksiyonlarıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaçların farmakokinetiği değişebileceği için, birikim riski yüksek olan ajanlardan (ör. benzodiazepinler, uzun etkili opioidler) kaçınılmalı; daha kısa yarı ömürlü ve titrasyonu kolay ajanlar tercih edilmelidir (Ferrell & Girard, 2014). Ayrıca, uzun dönem bilişsel bozuklukların önlenmesi için ilaçların sedatif derinliği sürekli izlenmeli, RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) veya SAS (Sedation-Agitation Scale) gibi ölçeklerle hasta değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon yönetimi günümüzde yalnızca farmakolojik bir müdahale olarak görülmemekte; aynı zamanda multidisipliner bir yaklaşım gerektiren, hasta güvenliğini önceliklendiren ve uzun vadeli klinik sonuçları doğrudan etkileyen karmaşık bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, sedasyon yalnızca konfor sağlama veya ajitasyonu baskılama amacının ötesine geçmiştir;

deliryumu önleme, bilişsel işlevi koruma, erken mobilizasyonu destekleme ve taburculuk sonrası yaşam kalitesini iyileştirme gibi kapsamlı hedefleri kapsayan bütünsel bir bakım stratejisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Uygun sedatif ajanın seçilmesi, uygulama süresinin dikkatlice yönetilmesi ve uluslararası kılavuz önerilerine uyulması, sedasyonla ilişkili komplikasyonların ve mortalite-morbidite oranlarının azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, mevcut yoğun bakım uygulamasında sedasyon yönetimi, farmakodinamik ve farmakokinetik faktörlerin yanı sıra hastaya özgü klinik parametreleri de göz önünde bulunduran, multidisipliner iş birliğini önceliklendiren ve nihayetinde hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedefleyen dinamik bir süreç olarak değerlendirilmelidir (Devlin ve ark., 2018).

KAYNAKÇA

- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gélinas, C., Dasta, J. F., ... & Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 41(1), 263–306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., ... & Alhazzani, W. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003299>
- Ferrell, B. A., & Girard, T. D. (2014). Sedative choice: A critical decision. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(11), 1295–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0788ED>
- Gitti, N., Renzi, S., Marchesi, M., Bertoni, M., Lobo, F. A., Rasulo, F. A., ... & Piva, S. (2022). Seeking the light in intensive care unit sedation: The optimal sedation strategy for critically ill patients. *Frontiers in Medicine*, 9, 901343. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.901343>
- Hanidziar, D., & Westover, M. B. (2022). Monitoring of sedation in mechanically ventilated patients using remote technology. *Current Opinion in Critical Care*, 28(3), 360–366. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000940>
- Hernandez, F. L. C., Ríos, M. V. S., Bolivar, Y. R. C., & Sánchez, J. I. A. (2024). Optimizing patient outcomes: A comprehensive evaluation of protocolized sedation in

intensive care settings: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01839-y>

Jerath, A., Ferguson, N. D., & Cuthbertson, B. (2020). Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Medicine*, 46(8), 1563–1566. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06154-8>

Marcos-Vidal, J. M., González, R., Merino, M., Higuera, E., & García, C. (2023). Sedation for patients with sepsis: Towards a personalised approach. *Journal of Personalized Medicine*, 13(12), 1641. <https://doi.org/10.3390/jpm13121641>

Mart, M. F., Roberson, S. W., Salas, B., Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2021). Prevention and management of delirium in the intensive care unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 42(1), 112–126. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710572>

Midega, T. D., de Freitas Chaves, R. C., Ashihara, C., Alencar, R. M., Queiroz, V. N. F., ... & Corrêa, T. D. (2022). Ketamine use in critically ill patients: A narrative review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 34(2), 287–294. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20220027-en>

Morales Castro, D., Dresser, L., Granton, J., & Fan, E. (2023). Pharmacokinetic alterations associated with critical illness. *Clinical Pharmacokinetics*, 62(2), 209–220. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01213-x>

NICE. (2021). Chronic kidney disease assessment and management: Updated guidance. *Nursing Standard*, 36(12), 11. <https://doi.org/10.7748/ns.36.12.11.s7>

Nolan, J. P., Sandroni, C., Böttiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., ... & Soar, J. (2021). European

Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Intensive Care Medicine*, 47(4), 369–421. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4>

Pérez-Nieto, O. R., Reyes-Monge, R. A., Rodríguez-Guevara, I., Zamarrón-López, E. I., & Meade-Aguilar, J. A. (2023). Use of dexmedetomidine in critical-ill patients: Is it time to look to the actual evidence? *Critical Care*, 27(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04618-z>

Pun, B. T., Balas, M. C., Barnes-Daly, M. A., Thompson, J. L., Aldrich, J. M., Barr, J., ... & Ely, E. W. (2019). Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle. *Critical Care Medicine*, 47(1), 3–14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482>

Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A., & Bunchungmongkol, N. (2014). Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6), CD003843. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003843.pub3>

Reade, M. C., Eastwood, G. M., Bellomo, R., Bailey, M., Bersten, A., Cheung, B., ... & Young, P. (2016). Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA*, 315(14), 1460–1468. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2707>

Shehabi, Y., Howe, B. D., Bellomo, R., Arabi, Y. M., Bailey, M., Bass, F. E., ... & Webb, S. A. (2019). Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 380(26), 2506–2517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904710>

- Singh, A., & Anjankar, A. P. (2022). Propofol-related infusion syndrome: A clinical review. *Cureus*, 14(10), e30383. <https://doi.org/10.7759/cureus.30383>
- Stephens, R. J., Evans, E. M., Pajor, M. J., Pappal, R. D., Egan, H. M., Wei, M., ... & Fuller, B. M. (2022). A dual-center cohort study on the association between early deep sedation and clinical outcomes in mechanically ventilated patients during the COVID-19 pandemic: The COVID-SED study. *Critical Care*, 26(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04042-9>
- Trial, R. C., & Washington Hospital Center. (2007). Pulmonary disease abstract. *Pulmonary Disease*, 326(1), 326–327.
- Zhang, Z., Chen, K., Ni, H., Zhang, X., & Fan, H. (2017). Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: A network meta-analysis. *Scientific Reports*, 7, 44979. <https://doi.org/10.1038/srep44979>

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİNDE YAPAY ZEKA VE DERİN ÖĞRENME: TEORİDEN KLİNİK PRATİĞE

Özgür KÜMÜŞ¹

ÖZET

Tıp dünyasında dijital dönüşümün hız kazandığı günümüzde, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi (KBB-BBC) alanı, içerdiği multimodal veri zenginliği ile yapay zeka (YZ) kullanımı yönünden öncü bir alan haline gelmiştir. KBB pratiğinde; endoskopik video görüntüleri, yüksek çözünürlüklü radyolojik kesitler, odyovestibüler sinyaller ve ses analizleri gibi karmaşık dijital veriler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu bölüm, yapay zekanın temel kavramlarını ve özellikle derin öğrenme (Deep Learning) mimarilerinin çalışma prensiplerinin otoloji, rinoloji, yüz plastik cerrahisi, laringoloji ve onkoloji alanlarındaki güncel kullanımlarını irdelemektedir. Algoritmaların tanısal doğruluk oranları, cerrahi planlamadaki rolleri ve prognostik modelleme yetenekleri literatür eşliğinde tartışılırken, bu teknolojilerin klinik iş akışına uygulanmasındaki etik ve teknik sınırlılıklar da ele alınmıştır.

1. GİRİŞ

Geleneksel tıp pratiği, büyük ölçüde hekimin kişisel bilgi birikimine, deneyimine ve mevcut klinik kılavuzlara dayalı bir karar verme sürecini içerir. Ancak iletişim ve veri paylaşımının

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, e-mail:okumus@nku.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4197-4659

eski dönemlere nazaran kolaylaşması ile biyomedikal verilerin hacmindeki artış ve vakaların artan karmaşıklığı, insan bilişsel kapasitesinin sınırlarını zorlamaktadır. Bu noktada Yapay Zeka (YZ), hekimin yerini almayı değil, veriye dayalı karar destek mekanizmaları sunarak tanısal hataları minimize etmeyi amaçlayan bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Tarihsel süreçte basit kural tabanlı sistemlerle başlayan tıbbi YZ serüveni, günümüzde veriden örüntü öğrenen "Makine Öğrenmesi" (Machine Learning - ML) ve insan beynindeki nöral ağları taklit eden "Derin Öğrenme" (Deep Learning - DL) algoritmaları ile yeni bir boyut kazanmıştır. Özellikle görsel verilerin işlenmesinde altın standart kabul edilen Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN), KBB pratiğinde endoskopik ve radyolojik görüntülerin analizinde başarılı sonuçlar vermektedir [1].

Görüntü tabanlı analizlerde sağlanan bu ilerlemelerin yanı sıra, son yıllarda literatürde giderek daha fazla yer bulan bir diğer gelişme ise Büyük Dil Modelleri (Large Language Models - LLM) ve üretken yapay zeka uygulamalarıdır. Özellikle 'Transformer' mimarisinin gelişimiyle birlikte, yapay zeka sistemlerinin sadece görsel verileri değil, karmaşık tıbbi metinleri anlama ve klinik iletişim süreçlerine katkı sağlama potansiyeli de tartışılmaya başlanmıştır. Bu bölümde; otoloji ve rinolojide tanısal destek sağlayan görüntü işleme algoritmalarının yanı sıra, klinik dokümantasyon ve literatür taraması gibi alanlarda yardımcı bir araç olarak öne sürülen güncel dil modellerinin (GPT) mevcut durumu, sınırlılıkları ve KBB pratiğine olası yansımaları ele alınacaktır.

2. TEMEL KAVRAMLAR VE YÖNTEM BİLİM

Klinisyenlerin literatürü doğru yorumlayabilmesi adına, bu teknolojinin temel yapı taşlarını anlamak elzemdir.

- Makine Öğrenmesi (ML): Bilgisayarların açık bir programlama olmaksızın, veri setleri üzerinden istatistiksel modeller geliştirerek öğrenmesini sağlayan yöntemdir. KBB çalışmalarında genellikle "Denetimli Öğrenme" (Supervised Learning) tercih edilir; yani algoritma, uzmanlarca etiketlenmiş veriler (örn. patolojik/normal) üzerinden eğitilir.
- Derin Öğrenme (DL) ve CNN: DL, verinin ham halinden (örneğin bir pikselden) karmaşık özellikler çıkaran çok katmanlı yapay sinir ağlarıdır [2].

3. OTOLOJİ VE NÖROOTOLOJİDE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

Otoloji, dijital otoskopik görüntülerin standardizasyona uygunluğu ve odyometrik verilerin sayısal doğası nedeniyle YZ entegrasyonunun hızlı olabileceği düşünülen bir alandır.

3.1. Otoskopik Görüntü Analizi:

Otoskopik muayene subjektif değerlendirmeye açıktır ve özellikle birinci basamak ile uzman hekimler arasında tanısal uyum farklılıkları gözlenmektedir. CNN tabanlı modeller, binlerce etiketli timpanik membran görüntüsü ile eğitilerek; akut otitis media, efüzyonlu otit, kronik otit ve normal kulak ayırımını yüksek başarıyla yapabilmektedir. Cha ve arkadaşlarının çalışmasında (2019), geliştirilen modelin %93.6 doğruluk oranıyla deneyimli otologlara yakın performans sergilediği bildirilmiştir [3].

3.2. Odyoloji ve İşitme Cihazları:

Yapay zeka, saf ses odyometrisi verilerini analiz ederek işitme kaybı tipini ve derecesini otomatik olarak sınıflandırabilmektedir. Daha ileri uygulamalarda, koklear implant (Kİ) adaylarında post-operatif konuşmayı ayırt etme skorlarını, pre-operatif verilerle tahmin eden prediktif modeller

geliştirilmiştir. Bu modeller, cerrahi kararı vermeden önce hasta beklentisini yönetmek ve prognozu belirlemek için kritik öneme sahiptir. Bu prediktif modeller, cerrahın "Bu hasta implanttan ne kadar fayda görecektir?" sorusuna veriye dayalı yanıt vermesine yardımcı olacaktır [4].

4. RİNOLOJİ VE KAFA TABANI CERRAHİSİ

Rinolojide YZ çalışmalarının, ağırlıklı olarak kronik rinosinüzit (KRS) fenotiplemesi, radyolojik segmentasyon ve cerrahi anatomi güvenliği üzerine yoğunlaştığı görülmektedir.

4.1. Endoskopik Tanı ve Fenotipleme:

Nazal endoskopi videolarından polip tespiti yapan gerçek zamanlı sistemler literatürde yerini almıştır. Özellikle polipli hastalarda eozinofilik ve non-eozinofilik polip ayrımını sadece endoskopik görüntüden öngören YZ modelleri, biyopsi öncesi medikal tedavi planlamasında (örn. biyolojik ajan kullanımı) yol gösterici olma potansiyeli taşımaktadır [5].

4.2. Radyolojik Segmentasyon:

Paranasal sinüs BT incelemelerinde hava hücrelerinin, optik sinirin ve internal karotid arterin otomatik segmentasyonu, cerrahi öncesi 3D modelleme için zaman alıcı bir süreçtir. YZ algoritmaları, bu işlemi saniyeler içinde yaparak cerrahın planlama süresini kısaltmakta ve Lund-Mackay skorlamasında gözlemciler arası değişkenliği asgari düzeye indirmektedir [6].

5. LARİNGOLOJİ, SES VE KONUŞMA ANALİZİ

Ses, insan sağlığı hakkında derin bilgiler içeren biyolojik bir sinyaldir. Sesin akustik özelliklerinden patoloji tespiti yapılması açısından YZ modelleri kullanımı günlük hayatımızda artan sıklıkta görülebileceği düşünülmektedir.

5.1. Ses Patolojilerinin Tespiti:

Geleneksel akustik parametrelerin (jitter, shimmer) yerini, sesin spektrogram görüntülerini işleyen Derin Sinir Ağlarına (DNN) bıraktığı görülmektedir. Bu sistemler, invaziv olmayan bir ses kaydıyla vokal kord nodülü, polipi ve kistini yüksek hassasiyetle ayırt edebilmektedir.

5.2. Laringeal Görüntüleme:

Laringoskopide, özellikle dar bant görüntüleme (NBI) modunda elde edilen vasküler paternlerin analizi, erken evre skuamöz hücreli karsinom (SCC) ile benign lezyonların ayırımında kritiktir. Ren ve arkadaşları, YZ tabanlı sistemlerin laringoskopik görüntülerde %90'ın üzerinde hassasiyetle malignite tespiti yapabildiğini göstermiştir [7].

6. BAŞ BOYUN ONKOLOJİSİ VE RADYOMİK

Onkolojide yapay zeka, "Kişiselleştirilmiş Tıp" kavramının en güçlü teknolojik ayağı olan Radyomik ile bütünleşmiştir.

Radyomik, tıbbi görüntülerin (BT, MR, PET) sayısal verilere dönüştürülerek, insan gözünün algılayamayacağı doku özelliklerinin (texture analysis) çıkarılmasıdır. Baş boyun kanserlerinde radyomik imza; tümörün HPV statüsünü, okült lenf nodu metastazını ve kemoradyoterapiye direnç ihtimalini, invaziv biyopsi öncesinde "sanal biyopsi" mantığıyla öngörebilmektedir [8]. Ayrıca dijital patoloji alanında, tümör mikroçevresindeki lenfosit infiltrasyonunu sayan algoritmalar, immünoterapiye yanıtın belirlenmesinde umut vaat etmektedir [9].

7. YÜZ PLASTİK CERRAHİSİ VE RİNOPLASTİ

Estetik cerrahi, sanatsal bakış açısı ile cerrahi tekniğin harmanlandığı, başarının büyük ölçüde "algıya" dayandığı bir alandır. Yapay zeka, bu subjektif değerlendirmeyi objektif verilere dönüştürme konusunda fırsatlar sunmaktadır.

7.1. Preoperatif Simülasyon ve Beklenti Yönetimi:

Geleneksel 2D görüntüleme tekniklerinin ötesinde, güncel Generative Adversarial Networks (GANs) modelleri, cerrahi sonrası yüzün alacağı şekli doku mekaniğini ve iyileşme süreçlerini hesaba katarak 3 boyutlu simüle edebilmektedir. Bu algoritmalar, hastanın yüz oranlarını analiz ederek cerrahi sonrası en olası sonucu yüksek doğrulukla tahmin edip ve hekim-hasta iletişimini güçlendirmesine yardımcı olabilmektedir [10].

7.2. Otomatik Yüz Analizi:

Rinoplasti planlamasında nasion, tip, infratip gibi anatomik noktaların belirlenmesi kritiktir. YZ algoritmaları, hastanın uygun kalitede elde edilmiş fotoğraflarından bu noktaları otomatik işaretleyerek nazofrontal ve nazolabial açıları saniyeler içinde hesaplayabilmektedir. Bu otomasyon, insan gözünün kaçırabileceği milimetrik asimetrisi saptayarak cerrahi planlamayı standardize etmeye yardımcı olabileceği gibi preoperatif ve postoperatif dönemde sonuçların görüntü analizi ile daha objektif yorumlanmasına katkıda bulunabilir [11-12].

7.3. Objektif Başarı Ölçümü:

Estetik sonucun başarısını ölçmek zordur. CNN modelleri, ameliyat öncesi ve sonrası fotoğrafları analiz ederek "algılanan yaş" ve "çekicilik skoru" üzerinden objektif bir puanlama yapabilmektedir. Bu yönde giderek artan sayıda yapılan çalışmalar, YZ modellerinin rinoplasti sonrası hastaların yaşını daha genç ve yüzlerini istatistiksel olarak daha çekici sınıflandırdığını, bu sonuçların insan hakemlerle yüksek korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [12-13].

Tablo 1: KBB Alt Branşlarına Göre Yapay Zeka Uygulamaları ve Literatür Örnekleri

Alt Branş	Referans Çalışma	Kullanılan YZ Teknolojisi	Klinik Uygulama Alanı	Temel Bulgu / Sonuç
OTOLOJİ	Cha et al. (2019)	Derin Öğrenme (CNN - Ensemble Learning)	Otoskopik Tanı: Akut otit, kronik otit, kolesteatom ve normal zar ayrımı.	6 farklı modelin birleştirilmesiyle %93.6 tanısal doğruluk elde edilmiş, uzman hekim performansına yaklaşılmıştır.
OTOLOJİ	Crowson et al. (2020)	Makine Öğrenmesi (Prediktif Modeller)	Odyoloji & Koklear İmplant: İşitme sonuçlarının tahmini.	Hastanın demografik verileri ile cerrahi sonrası kelime ayırt etme skorlarını (WRS) önceden tahmin ederek hasta beklentisini yönetme imkanı sunmuştur.
RİNOLOJİ	Khan et al. (2021)	Derin Öğrenme (Görüntü İşleme)	Polip Fenotiplemesi: Eozinofili vs. Non-eozinofili ayrımı.	Endoskopik görüntülerden polip tipini öngörerek, biyopsi öncesi medikal tedavi (biyolojik ajanlar) kararına destek sağlamıştır.
RİNOLOJİ	Kim et al. (2021)	Derin Öğrenme (Segmentasyon)	Radyolojik Analiz: Sinüs BT ve panoramik röntgen.	Maksiller sinüs kist ve tümörlerinin sınırlarını otomatik çizerek (segmentasyon), radyolojik değerlendirme süresini saniyelere indirmiştir.
YÜZ PLASTİK	Dorfman (2020) & Zhu (2021)	CNN (Yaş ve Çekicilik Tahmini)	Rinoplasti Sonuç Analizi: Objektif başarı ölçümü.	Rinoplasti sonrası hastaların YZ tarafından ortalama 3-4 yaş daha genç algılandığı ve çekicilik skorlarının arttığı matematiksel olarak kanıtlanmıştır.
Yüz PLASTİK	Barone et al. (2022)	GANs (Generative Adversarial Networks)	Preoperatif Simülasyon: 3D Yüz Modelleme.	Basit fotoğraf manipülasyonu yerine, doku iyileşmesini de hesaba katan, cerrahi olarak ulaşılabilir en gerçekçi 3D simülasyonları üretmiştir.
LARINGOLOJİ	Ren et al. (2023)	CNN (Dar Bant Görüntüleme - NBI)	Laringeal Kanser Tanısı: Benign vs. Malign ayrımı.	Laringoskopik görüntülerde vasküler paternleri analiz ederek, maligniteyi %90'ın üzerinde hassasiyetle tespit etmiş ve gereksiz biyopsi ihtiyacını azaltma potansiyeli sunmuştur.
BAŞ BOYUN	Wong et al. (2020)	Radyomik (Radiomics)	Prognoz ve HPV Tayini: "Sanal Biyopsi".	Radyolojik görüntülerden (MR/BT) tümörün doku özelliklerini çıkararak, HPV durumunu ve kemoradyoterapiye direnç ihtimalini öngörmüştür.
BAŞ BOYUN	Halicek et al. (2019)	Derin Öğrenme + Hiperspektral Görüntüleme	Cerrahi Sınır Belirleme: İntraoperatif Görüntüleme.	Standart gözle görülemeyen dalga boylarını analiz ederek, cerrahi sırasında tümör sınırlarını (marj) gerçek zamanlı ve yüksek doğrulukla belirlemiştir.

8. TARTIŞMA, SINIRLILIKLAR VE GELECEK

Yapay zekanın klinik rutine tam entegrasyonunun önünde bazı engeller bulunmaktadır.

- **Veri Kalitesi:** YZ modellerinin başarısı, eğitildikleri verinin kalitesine doğrudan bağlıdır. Yanlış veri seti ile oluşturulan modellerin vereceği çıktı da çoğunlukla yanlış olabilmektedir.

- Açıklanabilirlik (Explainability - XAI): Derin öğrenme modelleri genellikle bir "kara kutu" olarak çalışır. Hekimler, algoritmanın neden belirli bir tanı koyduğunu anlamak istemektedir. Gelecekteki çalışmalar, YZ'nin karar haritalarını sunan açıklanabilir modellere odaklanacağı düşünülmektedir [14-15].
- Yasal Sorumluluk: Hatalı bir YZ önerisi sonucu hasta zarar görürse sorumluluğun kime ait olacağı konusu, halen net bir yasal zemine oturmamıştır [16].

9. BÜYÜK DİL MODELLERİ (LLM) VE GENERATİF YAPAY ZEKA

Yapay zeka devriminin görüntü işleme (CNN) ile başlayan ilk dalgası, yerini insan dilini anlama ve üretme yeteneğine sahip Büyük Dil Modelleri (Large Language Models - LLM) 'ne bırakmıştır. OpenAI'nın GPT (Generative Pre-trained Transformer) serisi, Google'ın Med-PaLM'ı ve benzeri modeller, tıbbi bilgiye erişim, klinik dokümantasyon ve hasta iletişimi alışkanlıklarını değiştirmektedir. KBB hekimleri için bu teknoloji, sadece bir "chatbot" değil, poliklinikten ameliyathaneye kadar uzanan süreçte entegre bir yardımcı potansiyeli taşımaktadır.

9.1. Teknolojik Altyapı: Transformer Mimarisi Nedir?

Klinisyenlerin GPT modellerini doğru kullanabilmesi için, "nasıl düşündüklerini" anlamaları gerekir. Geleneksel doğal dil işleme (NLP) yöntemleri kelimeleri tek tek analiz ederken, 2017 yılında geliştirilen "Transformer Mimarisi", metindeki kelimelerin birbirleriyle olan ilişkisine odaklanır.

- Dikkat Mekanizması (Self-Attention): Model, bir cümledeki her kelimenin diğer kelimelerle olan bağlamını hesaplar. Örneğin; "Hasta ses kısıklığı şikayetiyle geldi, sigara öyküsü var" cümlesinde model, "ses kısıklığı" ile "sigara" arasındaki güçlü tıbbi ilişkiyi, daha önce okuduğu milyarlarca metinden (internet, kitaplar, makaleler) öğrendiği örüntülerle kurar.

- Generatif (Üretken) Yetenek: Bu modeller sadece var olan bilgiyi getirmez; olasılık hesaplarına dayanarak yeni ve özgün metinler üretir. Bu özellik, epikriz yazımından akademik makale taslağı oluşturmaya kadar geniş bir kullanım alanı sunabilmektedir [17].

9.2. KBB Kliniğinde Dokümantasyon ve "Ambient" Zeka

Hekimlik pratiğinde genelde en büyük zaman kaybı, elektronik sağlık kayıt sistemlerine (veya Hastane Bilgi Yönetim Sistemlerine) veri girişidir. GPT tabanlı "Ambient Clinical Intelligence" (Ortam Zekası) sistemleri bu yükü ortadan kaldırmayı hedeflemektedir.

- Otomatik Not Tutma (Medical Scribing): Bu sistemler, hasta ile doktor arasındaki konuşmayı dinler. Konuşmayı sadece yazıya dökmekle (transkripsiyon) kalmaz; tıbbi terminolojiye uygun, yapılandırılmış bir not haline getirir.

- Klinik Senaryo: Bir rinosinüzit hastasıyla yapılan görüşmede, hastanın "Burnum 3 aydır tıkalı ve koku alamıyorum" ifadesini sistem, "Semptom süresi: >12 hafta, Semptomlar: Nazal obstrüksiyon ve anozmi" şeklinde profesyonelce özetleyerek sisteme kaydeder. Lee ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, bu teknolojinin hekimlerin idari yükünü %50 oranında azalttığı ve hasta ile göz teması süresini artırdığı gösterilmiştir [18].

9.3. Klinik Karar Destek ve Ayırıcı Tanı

GPT-4 gibi gelişmiş modellerin, Amerika Tıbbi Lisanslama Sınavlarını (USMLE) %85'in üzerinde başarıyla geçtiği bilinmektedir. KBB özelinde ise bu modeller, karmaşık vakalarda bir "konsültan" gibi davranabilir.

- Nadir Hastalıkların Tespiti: Semptomlar, laboratuvar sonuçları ve radyolojik raporlar metin olarak modele verildiğinde; GPT, nadir görülen sendromları (örn. Granülomatoz Polianjitis, Wegener) ayırıcı tanı listesinde sunabilmektedir.
- İlaç Etkileşimleri ve Dozaj: Polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) olan yaşlı vertigo hastalarında, reçete edilecek betahistin veya diüretiklerin mevcut ilaçlarla potansiyel etkileşimlerini saniyeler içinde tarayabilir.
- Literatürdeki Yeri: Sannanjanja ve arkadaşlarının (2023) Laryngoscope dergisinde yayınlanan çalışmasında, ChatGPT'nin KBB board sınavı sorularına verdiği yanıtların doğruluğu incelenmiş; otoloji ve genel KBB konularında yüksek başarı gösterirken, baş-boyun onkolojisi gibi multidisipliner ve güncel tedavi protokollerinin hızla değiştiği alanlarda (henüz) uzman hekimin gerisinde kaldığı saptanmıştır [19].

9.4. Akademik Araştırma ve Eğitimde Kullanım

Akademik kariyer hedefleyen KBB hekimleri için LLM'ler güçlü bir araştırma asistanıdır.

- Literatür Taraması ve Özetleme: "Son 5 yılda yayınlanan ani işitme kaybında intratimpanik steroid tedavisi ile yayınları bul ve özetle" gibi bir komutla, model geniş bir literatür özetini saniyeler içinde sunabilmektedir.
- Makale Düzenleme: İngilizce yazılan makalelerde dilbilgisi kontrolü, daha akademik bir üslup önerisi ve referans formatlama işlemlerinde destek sağlar.

- Asistan Eğitimi: GPT modelleri, asistanlar için sanal hastalar simüle edebilir. Asistanın sanal hastadan anamnez alması, doğru soruları sorması ve tanıya gitmesi sağlanarak risksiz bir eğitim ortamı oluşturulabilir.

9.5. Hasta İletişimi ve Okunabilirlik

KBB cerrahi işlemleri için hastaların daha rahat anlayabileceği kılavuz ve bilgilendirici içerikler oluşturulması konusunda yardımcı olabilmektedir.

- Onam Formlarının Sadeleştirilmesi: Standart cerrahi onam formları genellikle ağır bir tıbbi dille yazılmıştır. LLM'ler, bu metinleri "bir lise öğrencisinin anlayabileceği seviyede" yeniden düzenleyerek hastanın prosedürü, riskleri ve alternatifleri tam olarak anlamasını sağlar. Ali ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında, ChatGPT tarafından basitleştirilen hasta bilgilendirme broşürlerinin, orijinal metinlere göre hastalar tarafından anlamlı derecede daha yüksek oranda anlaşıldığı ve kaygıyı azalttığı rapor edilmiştir [20].

- Pre-op ve Post-op Talimatlar: Rinoplasti sonrası burun bakımı veya tonsillektomi sonrası beslenme gibi konularda kişiselleştirilmiş, çok dilli talimat listeleri oluşturabilir.

9.6. Sınırlılıklar, "Halüsinasyon" ve Etik

Bu teknolojinin getirdiği muazzam avantajların yanında, klinisyenlerin mutlaka farkında olması gereken ciddi riskler vardır.

1. Halüsinasyon (Konfabulasyon): LLM'lerin en büyük riski, çok emin bir dille tamamen yanlış bilgi uydurabilmeleridir. Model, var olmayan bir makaleyi, gerçek

olmayan bir yazar adıyla referans verebilir. Bu nedenle, GPT' den alınan tıbbi bilgi asla teyit edilmeden kullanılmamalıdır.

2. Veri Gizliliği (HIPAA/KVKK): Halka açık chatbotlara hastanın kimlik bilgileri, görüntüleri veya detaylı anamnezi girilmemelidir. Bu veriler modelin eğitimi için kullanılabilir ve gizlilik ihlaline yol açar. Sadece kurumsal, "kapalı devre" sistemler hasta verisi ile kullanılmalıdır.

3. Bilgi Güncelliği: Çoğu modelin eğitimi belirli bir tarihte durdurulmuştur. Dolayısıyla, geçen ay yayınlanan yeni bir TNM evreleme sistemi veya FDA onayı alan yeni bir ilacı bilmeyebilirler.

10. SONUÇ

Yapay zeka ve derin öğrenme, KBB pratiğinde tanısal doğruluğu artırma, iş akışını hızlandırma ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması sunma potansiyeline sahiptir. Hekimlerin bu teknolojiyi bir tehdit değil, klinik yeteneklerini artıran güçlü bir araç olarak görmeleri, bu dönüşüme liderlik etmeleri açısından hayati önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56.
2. Bur AM, Shew M, New J. Artificial Intelligence for the Otolaryngologist: A State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(4):603-611.
3. Cha D, Pae C, Seong SB, et al. Automated diagnosis of ear disease using ensemble deep learning with a big otoscopy dataset. *EBioMedicine.* 2019;45:606-614.

4. Crowson MG, Lee JW, Hamour A, et al. Artificial Intelligence for Audiology: A Scoping Review. *Otol Neurotol*. 2020;41(9):e1081-e1089.
5. Khan MN, Masood A, Hannan SA. Artificial Intelligence in Rhinology: A Review of the Literature. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(5):697-706.
6. Kim Y, Jang JK, Lee JY, et al. Deep Learning for Automated Detection of Cyst and Tumors of the Maxillary Sinus on Panoramic Radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2021;50(3):20200171.
7. Ren J, Jing X, Wang J, et al. A Deep Learning-Based System for Automated Diagnosis of Laryngeal Diseases Using Laryngoscopic Images. *Front Oncol*. 2023;13:1021456.
8. Wong AJ, Kanwar A, Mohamed AS, et al. Radiomics in Head and Neck Cancer: From Exploration to Clinical Application. *Transl Cancer Res*. 2020;9(10):6501-6514.
9. Halicek M, Lu G, Little JV, et al. Deep learning for rapid diagnostics of head and neck squamous cell carcinoma in hyperspectral imaging. *Head Neck*. 2019;41(9):3030-3042.
10. Barone M, Cogliandro A, Persichetti P. Artificial Intelligence in Facial Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2022;46(5):2413-2421.
11. Liao J, et al. Automatic facial landmark detection and anthropometric measurement for rhinoplasty using deep learning. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023;77:189-198.
12. Dorfman D, Kwiecien G, Gastman B. Deep Learning Analysis of Facial Aging: Apparent Age Prediction and the Impact of Rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(1):115-121.
13. Patel V, Shah J. Applications of Artificial Intelligence in Facial Plastic Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022;55(1):167-178.
14. Brenner MJ, Araujo R. Artificial Intelligence and Otolaryngology–Head and Neck Surgery: The Future is Now. *AAO-HNS Bulletin*. 2024.
15. Tsilivigkos C, Giotakis A, Athanasopoulos M, et al. Deep Learning Techniques and Imaging in Otorhinolaryngology—A State-of-the-Art Review. *J Clin Med*. 2023;13(1):120.
16. Livingston E, Araujo R. Artificial Intelligence in Otolaryngology: A Review of Current Applications and Future Directions. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2022;7(3):668-680.
17. Thirunavukarasu AJ, Ting DSJ, Elangovan K, et al. Large language models in medicine. *Nat Med*. 2023;29:1930–1940.

18. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *N Engl J Med*. 2023;388(13):1233-1235.
19. Sannananja B, Wang J, Patel V. Performance of ChatGPT on the Otolaryngology Board Certification Examination. *Laryngoscope*. 2023;133(11):2850-2856.
20. Ali MJ. Chatbots in Ophthalmology and ENT: A Review of Uses, Reliability, and Patient Readability. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2024;9(2):e1215.

YENİDOĞAN KLAVİKULA KIRIKLARI

Sezai ÖZKAN¹

Cihan ADANAŞ²

1. GİRİŞ

Yenidoğan klavikula kırıkları, doğum travmasına bağlı olarak en sık görülen neonatal kemik yaralanmasıdır ve obstetrik komplikasyonların önemli bir göstergesidir (Kaplan ve ark., 2015). Doğumda en sık kırılan kemik olan klavikula kırığının patomekaniği tam olarak bilinmemekte ve öngörülemezdir. Tüm doğumlar için klavikula kırığı riski %0,2–3,5 olarak bildirilmiştir. Literatürde en sık bildirilen risk faktörleri arasında enstrümanlı doğum, fetal makrozomi, omuz distosisi, indüklenmiş doğum, uzamış doğum ve yenidoğanın 52 cm'den uzun olması yer almaktadır (Moczygemba ve ark., 2010; Lurie ve ark., 2011). Çoğunlukla kendiliğinden iyileşir, ancak eşlik eden brakiyal plexus yaralanması, omuz distosisi veya iri bebek gibi risk faktörleri olduğunda daha dikkatli izlem gerekir (Roche ve ark., 2020). Neonatal dönemde kemik yapısının elastikiyeti ve periostun kalınlığı nedeniyle kırıklar hızlı kallusla iyileşir ve uzun dönem deformite beklenmez. Bununla birlikte, erken tanı ve uygun yönetim, aile kaygısını azaltmak ve eşlik eden komplikasyonları dışlamak açısından klinik öneme sahiptir (Murphy ve ark., 2019).

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., ORCID: 0000-0003-4444-6939.

² Doç. Dr, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., cihanadanas@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-3652-6077.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Yenidoğan klavikula kırıkları, doğum sırasında en sık karşılaşılan kemik yaralanmalarından biridir ve literatürde insidansı genellikle %0,2 ile %3,5 arasında bildirilmiştir (Beall ve ark., 2018). Örneğin, Ahn ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada, 77.543 doğumdan 319'unda klavikula kırığı saptanmış ve bu oran %0,41 olarak bulunmuştur (Ahn ve ark., 2015). Roche ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği geniş çaplı bir çalışmada ise 1.755.660 doğumdan 5.015'inde klavikula kırığı rapor edilmiş ve insidans %0,28 olarak belirlenmiştir (Roche ve ark., 2020). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da benzer oranlar bildirilmiştir; örneğin, Yenigül ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, Şanlıurfa'da yapılan doğumlarda klavikula kırığı insidansı %0,75 olarak bulunmuştur (Yenigül ve ark., 2020). Ayrıca, Karacan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada, Türkiye genelinde klavikula kırığı insidansı %0,3–0,7 arasında bildirilmiştir (Karacan ve ark., 2016). Bu veriler, yenidoğan klavikula kırıklarının doğum sırasında sık karşılaşılan bir durum olduğunu ve insidansının coğrafi bölge ve çalışmanın kapsamına göre değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

3. RİSK FAKTÖRLERİ

Yenidoğan klavikula kırıkları, doğum sırasında uygulanan mekanik stresin yanı sıra maternal, fetal ve obstetrik faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişir. Bu faktörlerin her biri tek başına etkili olabileceği gibi, çoğu durumda bir arada bulunarak kırık riskini belirgin biçimde artırır.

Maternal faktörler arasında ileri yaş, obezite ve önceki doğumlarda makrozomik bebek öyküsü öne çıkar (Kumar ve ark., 2017). Fetal faktörler arasında özellikle makrozomi (≥ 4000 g), uzun boylu fetüs ve yapısal anomaliler dikkat çekmektedir

(Singh ve ark., 2014). Obstetrik faktörler ise doğum şekli ve doğum sırasında uygulanan manevralarla ilgilidir; vakum veya forsepsle yapılan doğumlar, omuz distosisi, makat geliş ve baş-pelvis uyumsuzluğu klavikula kırığı riskini belirgin şekilde artırır (Murphy ve ark., 2019). Ayrıca çoğul gebelikler ve pelvik anatomik anomaliler de doğum sırasında klavikulaya binen mekanik yükü artırarak kırık olasılığını yükseltebilir (Huang ve ark., 2016).

4. KLİNİK BULGULAR VE TANI

Yenidoğanda klavikula kırıkları genellikle doğumdan hemen sonra veya yaşamın ilk birkaç günü içinde fark edilir. En yaygın belirti, köprücük kemiğinde ağrıya bağlı olarak etkilenen kolun hareket ettirilmesi sırasında huzursuzluk veya ağlamadır. Bebek kollarının altından kaldırıldığında ağrı duyabilir ve etkilenen kolunu sağlam kola kıyasla daha az hareket ettirir. Bazı olgularda kolun hiç hareket ettirilmemesiyle karakterize psödo-paralizi tablosu görülür; bu durum sıklıkla brakial pleksus yaralanmasıyla karıştırılabilir (Beall ve ark., 2018; Gupta ve ark., 2016).

Kırık hattında palpasyonla hassasiyet, şişlik, krepitasyon veya hareket kısıtlılığı saptanabilir. Yaklaşık 7–10 gün içinde kallus dokusu gelişir ve bu sert şişlik ebeveynler tarafından genellikle fark edilir. Ayrıca etkilenen omuz sağlam omuza göre düşük görünebilir ve omuz çevresinde ekimoz izlenebilir (Cooper ve ark., 2011).

Klinik olarak en dikkat çekici bulgulardan biri Moro refleksinde asimetridir. Etkilenen tarafta refleksin zayıf veya hiç alınamaması tipiktir. Bu durum, brakial pleksus hasarından ayırt edilmelidir. Klavikula kırığı olan bebekler genellikle genel durum olarak iyidir; sistemik hastalık bulguları yoktur.

4.1. Klinik Bulgular

- Moro refleksinde asimetri
- Etkilenen tarafta psödo-paralizi (hareket kısıtlılığı)
- Palpasyonla krepitasyon ve lokal sertlik
- 2–3 gün sonra belirginleşen şişlik ve kallus oluşumu (Gupta ve ark., 2016)
- Omuzda asimetri veya düşük görünüm
- Ağlama ve huzursuzluk
- Brakiyal pleksus yaralanması eşlik ettiğinde, kolun spontan hareketleri azalabilir veya tamamen kaybolabilir

Ayırıcı Tanılar

- Brakiyal pleksus yaralanması: Psödo-paraliziye benzer tablo oluşturabilir; ancak palpasyonla krepitasyon ve kırık hattında hassasiyet tipik olarak yoktur.
- Humerus kırığı: Üst ekstremitede hareket kısıtlılığı yapabilir; radyografik inceleme ile kolayca ayırt edilir.
- Septisemiye bağlı psödo-paralizi: Sistemik enfeksiyon bulguları eşlik eder, laboratuvar parametreleri tanıya yardımcıdır (Cooper ve ark., 2011).

5. GÖRÜNTÜLEME

Tanıda en önemli basamak klinik muayenedir. Çoğu olguda öykü ve fizik muayene bulguları tanı koydurucudur. Ancak kırığın tipini, ayrışma derecesini veya eşlik eden nörolojik hasarı değerlendirmek için görüntüleme gerekebilir.

- Radyografi: Ön-arka klavikula grafileri kırık hattını ve fragman ayrışmasını gösterebilir. Ancak yenidoğanlarda ossifikasyon merkezleri tam

gelişmediği için ince veya yeşil ağaç tipi kırıklar gözden kaçabilir (Beall ve ark., 2018).

- Ultrasonografi: Radyasyon içermemesi, yatak başında kolay uygulanabilir olması ve erken dönemde kortikal süreksizliği gösterebilmesi nedeniyle tanıda giderek daha fazla tercih edilmektedir (Sethi ve ark., 2021; Li ve ark., 2019).
- BT ve MRG: Yalnızca kompleks kırıklarda veya yumuşak doku/nörolojik yaralanma şüphesinde kullanılmalıdır.

6. TEDAVİ

Yenidoğan klavikula kırıkları çoğunlukla iyi seyirli olup kısa sürede kendiliğinden iyileşir. Tedavi yaklaşımının temel amacı yenidoğanın konforunu sağlamak, ağrıyı azaltmak ve doğal iyileşme sürecini desteklemektir (Kaplan ve ark., 2015; Al-Qattan ve ark., 2014).

6.1. Konservatif Tedavi

- Etkilenen kol gövdeye yumuşak bandaj, üçgen sargı veya giysi yardımıyla sabitlenir.
- Immobilizasyon süresi genellikle 7–10 gündür.
- Hafif analjezikler (ör. parasetamol) kullanılabilir.
- Aile bilgilendirilir, kallus dokusu fark edilmesi durumunda normal süreç olduğu anlatılır.

6.2. Cerrahi Tedavi

Çok nadir durumlarda; açık kırıklar, ciltte ciddi bası nekrozu riski oluşturan uç parçalar veya damar-sinir basısı varsa cerrahi gerekebilir (Al-Qattan ve ark., 2014). Standart bir cerrahi protokol yoktur ve çoğu kırık konservatif olarak iyileşir.

7. PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR

- Kırıklar genellikle 3–4 hafta içinde kaynar ve fonksiyonel sekel bırakmaz (Shen ve ark., 2015).
- İlk 7–10 gün: Ağrı ve hareket kısıtlılığı azalır, kallus oluşumu başlar.
- 3–4 hafta: Kırık hattı tamamen kaynar, omuz fonksiyonları normale döner.
- 6 hafta: Kallus belirginliğini kaybeder, deformite kalmaz.

Komplikasyonlar:

- Brakial pleksus yaralanması (yaklaşık %8–10 olguda)
- Malunion (genellikle klinik önemsiz)
- Sinir veya damar yaralanması (çok nadir)

Prognostik Faktörler: Kırığın kendisi uzun dönem prognozu etkilemez, ancak brakial pleksus yaralanmasının eşlik ettiği olgularda iyileşme süreci uzayabilir (Roche ve ark., 2020).

8. SONUÇ

Yenidoğan klavikula kırıkları doğum travmasının en sık görülen kemik yaralanmasıdır. Tedavi genellikle konservatif olup, tanı klinik bulgulara dayanır. Uygun tanı ve basit konservatif tedavi ile prognoz mükemmeldir; uzun dönem deformite veya fonksiyonel kayıp beklenmez (Karmazyn ve ark., 2011; Morris ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Ahn, E., Park, E. A., Kim, Y. H., & Park, S. Y. (2015). Clavicle fracture in newborns: Can it be predicted? *Obstetrics & Gynecology Science*, 58(3), 169–175. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.3.169>
- Al-Qattan, M. M., Al-Kharfy, T. M., & Al-Mutairi, R. (2014). Neonatal clavicle fracture: Incidence and risk factors. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 67(1), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.08.025>
- Beall, M. H., Hallak, M., & Hallak, J. (2018). Neonatal clavicular fractures: A retrospective review of 10 years of experience. *American Journal of Perinatology*, 35(4), 351–356. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608878>
- Cooper, J. M., Smart, L. M., & Karpelowsky, J. S. (2011). Pseudoparalysis in the newborn: Differentiating between fracture and infection. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 96(2), F132–F134. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.184374>
- Galimberti, L., Garbetta, G., Poloniato, A., Rovelli, R., Barera, G., Guindani, N., & De Pellegrin, M. (2024). Ultrasound diagnosis of clavicle fractures in newborns: A systematic review. *Children (Basel)*, 11(9), 1080. <https://doi.org/10.3390/children11091080>
- Gupta, R., Mehta, N., & Bansal, M. (2016). Neonatal clavicle fracture: Clinical presentation and outcome. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 3(3), 986–989. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20161361>
- Huang, L., Lee, C. N., Lin, C. H., & Shih, J. C. (2016). Maternal and perinatal factors influencing neonatal clavicular fracture. *Taiwanese Journal of Obstetrics and*

Gynecology, 55(3), 380–384.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.04.004>

- Karacan, C., Yılmaz, G., & Demir, M. (2016). Türkiye’de yenidoğan klavikula kırıkları: Epidemiyolojik bir değerlendirme. *Türk Pediatri Arşivi*, 51(2), 98–103.
- Kaplan, S. L., Waseem, M., & Sutherland, A. (2015). Birth-related clavicular fractures in neonates: A review. *Clinical Pediatrics*, 54(11), 1051–1056.
<https://doi.org/10.1177/0009922815584811>
- Kumar, R., Bhardwaj, P., & Singh, V. (2017). Maternal risk factors associated with neonatal clavicular fracture. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(4), 1456–1460.
- Li, Y., Liu, X., & Wang, H. (2019). Diagnostic value of ultrasound in detecting neonatal clavicle fractures. *Journal of Clinical Ultrasound*, 47(7), 404–408.
<https://doi.org/10.1002/jcu.22715>
- Liu, J., Zhang, L., & Qiu, R. X. (2022). Ultrasound instead of X-ray to diagnose neonatal fractures: A feasibility study based on a case series. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 847776. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.847776>
- Lurie, S., Glezerman, M., & Sadan, O. (2011). Birth-related clavicular fracture: Risk factors and associated obstetric variables. *Journal of Perinatal Medicine*, 39(4), 419–422.
<https://doi.org/10.1515/jpm.2011.037>
- Moczygemba, C. K., Gonzales, J., & Roach, H. (2010). Birth injuries and associated risk factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(3), 283.e1–283.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.11.027>
- Morris, S., Wacogne, I., & McFadzean, J. (2020). Clavicle fractures in the newborn: Review and management

update. *BMJ Paediatrics Open*, 4(1), e000725.
<https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000725>

Murphy, K. M., Kiefer, J. N., & Hoffman, M. A. (2019). Neonatal clavicular fracture: Risk factors, diagnosis, and outcomes. *Pediatric Emergency Care*, 35(8), 552–556.
<https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001519>

Roche, C., Xu, J., & Wisner, D. (2020). Neonatal clavicular fractures: Epidemiology, risk factors, and outcomes from a population-based cohort. *American Journal of Perinatology*, 37(13), 1348–1354.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-3400985>

Sethi, R., Jain, A., & Gaur, P. (2021). Diagnostic accuracy of bedside ultrasonography for detecting neonatal clavicle fracture. *Journal of Clinical Neonatology*, 10(3), 152–157. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_11_21

Shen, W., Wang, L., & Zhang, Q. (2015). Clinical outcome and healing pattern of neonatal clavicle fractures. *BMC Pediatrics*, 15, 90. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0410-z>

Singh, P., Kaur, R., & Bhatia, V. (2014). Fetal and maternal factors associated with neonatal clavicular fracture. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(2), 317–321. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2972-3>

Yenigül, A., Demir, İ., & Kaya, M. (2020). Şanlıurfa’da doğumlarda yenidoğan klavikula kırığı insidansı: Retrospektif bir analiz. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(2), 145–149.

PEDİATRİK ASTIM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Meltem PEPE¹

1. GİRİŞ

Astım, bronşial kanallarda duyarlılığa bağlı gelişen, ani ve şiddetli bronkokontraksiyonların eşlik ettiği, inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır (Burkart ve ark., 2025; Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025). Hastalığın sıklıkla 2-4 yaş aralığında başladığı varsayılmakta beraber ilerleyen yaşlarda kalıcı hale dönüşebilmektedir (Juhn ve ark., 2025). Bebek ve küçük çocuklarda, hırıltı semptomlarına sahip solunum yolu hastalıkları içerisinde özellikle respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve rinovirüs etkenleri sık görülmektedir (Tang ve ark., 2021). RSV etyolojili bronşiolit ve astım gelişimi arasında yönü tam olarak tayin edilememiş bir ilişki mevcuttur. Astıma karşı ailevi yatkınlığı yüksek olan bireylerde bronşial duyarlılığın artışıyla bronşiolitin sık görülebileceği, bronşiolit hastalığının ise ileri yaşlarda astım görülmesinde etyolojik risk oluşturduğu varsayımları bulunmaktadır (Garcia-Garcia, Calvo Rey ve del Rosal Rabes, 2016). Pediatrik astım, küresel düzeyde oldukça yaygın görülen solunum yolu hastalıklarındandır (World Health Organization-WHO, 2024). Astımda, başta hırıltı olmak üzere solunum yollarına ilişkin nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi belirtiler eşlik etmektedir. Astım tedavisi farmakolojik ve destekleyici non-farmakolojik olarak gerçekleştirilmektedir. Farmakolojik tedavi, alanda otorite kuruluşların tavsiyeleriyle (National

¹ Öğr. Gör. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Kazım Karabekir MYO, ORCID: 0000-0002-6611-4559.

Asthma Education and Prevention Program – NAEPP; Global Initiative for Asthma – GINA) ve hastanın durumuna göre belirlenmektedir. Astımda non-farmakolojik güncel tedavi yaklaşımları; sıklıkla bağırsak mikrobiyomunun düzenlenmesi, bebeklerin anne sütü alımı, balık yağı, D vit. takviyeleri ile astım riski oluşturabilecek tehditlerden uzaklaşmak şeklindedir (Roduit ve ark., 2019; Rago ve ark., 2019; Brustad ve ark., 2024; Krasowski ve ark., 2025).

2. ASTIM

Astım, bronşlarda aşırı duyarlılık sonucu ortaya çıkan, enflamasyonlu, genetik ve çevresel faktörlerin önemli roller oynadığı solunum yolu rahatsızlığıdır (Krzych-Fałta ve ark., 2023). Astım ekspiratuar hava yolları tıkanıklığı başta olmak üzere, hırıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlarla karakterizedir. Hastalıkta, semptomlar kriz şeklinde gelişirken bu krizler hayati risk oluşturabilecek düzeylere kadar da artış gösterebilmektedir (WHO, 2016; Mutius ve Smits, 2020). Çocukluk dönemlerinde sık görülen solunum yolu hastalıklarından olan astım, gelişimle birlikte düzelebilirken ileri yaşlarda kronikleşebilmektedir (Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).

Uluslararası düzeyde her geçen yıl artış gösteren astım, küresel bir sorundur (Krzych-Fałta ve ark., 2023). Çocukların çoğu yaşamlarının ilk yıllarında hırıltı semptomu gösterecek şekilde rahatsızlanır fakat dört ila altı yaş civarlarında devam eden şikayetler sıklıkla kronik astımla ilişkilendirilir (Mutius ve Smits, 2020; Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025). Astımın gelişim sürecinde genetik ve epigenetik (gen aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynayan DNA yapısının kimyasal modifikasyonları sonucu) değişkenler etkilidir (Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).

2.1. Etyoloji

Astım hastalığında, bireylerin genetik ve alerjik yatkınlığının bulunması durumu etyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerle karşılaşma durumunda, etkileşime bağlı olarak astım semptomları görülmektedir (Fazlollahi ve ark., 2018; Losol ve ark., 2022). Astımın genetik yatkınlığı çoğu kez bildirilse de genom çalışmalarında hastalıkla ilgili tanımlanan 400' den fazla tek nükleotid polimorfizmi-özellik ilişkisine sahip poligenetik altyapı olduğu belirtilmektedir.

Astım ataklarında rinovirüs başta olmak üzere, solunum yolu hastalıklarına sebep olan RSV, adenovirüs, metapnömovirüs, bocavirüs gibi virüsler çocuklarda hırıltı kaynaklı hastaneye yatışların %90' ından fazlasından sorumludur (Garcia-Garcia, Calvo Rey ve del Rosal Rabes, 2016; Tang ve ark., 2021). Astım varlığında ilgili virüslerin bulaşı, astım krizlerinin sıklığını arttırmaktadır (Mutius ve Smits, 2020).

Astım krizlerinde alerjen madde maruziyeti, çevresel uyarıcı maddelerle temas, aşırı fiziksel aktivite, hormonal değişiklikler, ilaçlar ve duygudurum değişiklikleri gibi durumlar tetikleyici olabilmektedir (Krzych-Falta ve ark., 2023; Chu ve Bajaj, 2024; Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).

Genetik alt yapısı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler astım kriz sıklığını arttırmaktadır. Akarlar, kedi, köpek gibi hayvanların tüyleri, nem ve küfün olduğu evde yaşamak astım görülme sıklığını arttırmaktadır (Backman ve ark., 2014; Mutius ve Smits, 2020; Chipps, Murphy ve Oppenheimer, 2021; Krzych-Falta ve ark., 2023). Astım rahatsızlığında solunan hava kalitesinin düşmesi de çevresel birer tetikleyici olarak kabul edilmektedir. Solunan hava kalitesini (özellikle fabrika ve araç salınımının yoğun olduğu kentsel bölgelerde) düşüren durumlar; azot dioksit (NO₂), partikül madde ve sigara dumanı gibi

kirleticilerdir (Krzych-Falta ve ark., 2023; Burkart ve ark., 2025). Kentsel yerleşim yerlerinde çocukluk çağı astımı etyolojisinde, azot dioksit ikinci sırada yer almakta ve 2023 yılı için rakamlar %4,67 olarak verilmektedir (Burkart ve ark., 2025). Gebelik ve erken yaşam dönemlerinde sigaraya maruz kalan bebeklerde, okul öncesi dönemde astım gelişimi riski daha fazla olmaktadır. İlgili çalışmalarda farklı genetik yapıya sahip insanlarda da benzer çevresel tetikleyicilerin astım için risk faktörü oluşturabileceği belirtilmektedir (Frazer ve ark., 2016; Mutius ve Smits, 2020; Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023).

Bireylerin gebelik, doğum ve bebeklik süreçlerinde maruz kaldıkları bazı durumlar astım görülme sıklığını etkilemektedir. Gebelikte kadınların strese maruz kalması, obezite, sezaryen doğum ve anne sütü alamama durumu astım gelişim riskini arttırmaktadır (Mutius ve Smits, 2020; Krzych-Falta ve ark., 2023).

Ailede çok çocuk olması (çocuk sayısının çok olması), “Hijyen Teorisi” olarak da bilinen; çiftlik hayvanlarına maruz kalma, pastörizasyon işlemi uygulanmamış süt gibi ürünler tüketme ve kreş/anaokuluna gitme gibi durumların da astım gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir (Mutius ve Smits, 2020; Krzych-Falta ve ark., 2023). Kalabalık ailelerde büyüyen, kırsalda yaşayan (çiftlik ortamında hayvanlarla teması olan), pastörizasyon işlemine maruz kalmamış doğal besin tüketimi yapan çocuklarda astım görülme sıklığının, maruz kalınan mikroorganizmaların çeşitliliği ve sayısının immünomodülatör etki oluşturduğu, bağışıklık sisteminin gelişimiyle çocuklarda astım görülmesini azaltabileceği belirtilmektedir (Jackson ve ark., 2021). Kardeş sayısında artışın immünomodülatör etkiye sahip olduğu ve kardeş sayısı ile astım görülme sıklığı arasında negatif korelasyon bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (Krzych-Falta ve ark., 2023). Fakat bu durumun çocukların genetik ve epigenetik özelliklerine göre değişiklik gösterebileceği

ve beklenenin aksine kalabalık ailelerde, erken yaşam dönemi sık tekrarlayan enfeksiyonlara maruz kalan çocuklarda astım görülme riskinin artış gösterebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Krzych-Falta ve ark., 2023; Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023). Astımda ikinci bir teori olarak “Mikroflora Hipotezi”nde; erken yaşam döneminde diyet, enfeksiyon ve antibiyotik kullanımının bağırsakta disbiyoz gelişmesine sebep olabileceği belirtilmektedir. Disbiyozla bağlı bağışıklık sisteminin zarar göreceği, bu gibi durumlarda alerji ve astım rahatsızlığı risklerinin artış gösterebileceği bilgisi verilmektedir (Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023). Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavilerinde kullanılan farmakolojik ajanların süresi ve kullanım sıklığındaki artışlar astım rahatsızlığıyla pozitif korelasyona sahiptir (Fazlollahi ve ark., 2018; Mutius ve Smits, 2020; Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023).

2.2. Prevalans

Çocukların yaşadığı ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, astımda risk oluşturabilecek tehditlere karşı önlem alınma durumu ile kırsal ya da kentsel bölgelerde yaşama durumunun astım prevalansını etkileyebileceği belirtilmektedir (WHO, 2024). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2024) tarafından, 2019 yılı astımdan etkilenen kişi sayısının yaklaşık 262 milyon olduğu belirtilmektedir. Astım kaynaklı ölümlerin ise 455 bin olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık İstatistikleri (National Center for Health Statistics-NCHS, 2019) verilerine göre 18 yaş altı çocuklarda astım görülme sıklığı %7 ve bu verilerin yaşa göre sıklığı ise; 0-4 yaş grubu için %2.6, 5-9 yaş grubu için %7.8, 10-17 yaş grubu içinse %9.1 olarak verilmektedir. Pediatrik astım prevalansının 11 yaş itibarıyla yaklaşık olarak %29 olduğu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Juhn ve ark., 2025). Astım nedeniyle acil servise başvuran

çocukların sayısının ise yaklaşık 1,2 milyon olduğu düşünülmektedir (Chu ve Bajaj, 2024).

Kırsalda (geleneksel çiftlik hayatı) yaşayan, doğal beslenmenin sürdürüldüğü çocuklarda, farklı bitki ve hayvan temasları ile erken dönem mikroorganizma çeşitliliğine maruz kalma durumunun, astım görülme sıklığını %80 oranında azaltabileceği belirtilmektedir (Mutius ve Smits, 2020).

Küresel iklim değişikliğiyle birlikte değişen hava kalitesi de astım görülme sıklığını arttıran bir diğer değişkendir (WHO, 2024; Burkart ve ark., 2025). Uluslararası düzeyde acil servise (2015 yılı için) başvuru yapan astım vakalarının 9-23 milyon civarında olduğu, bu hastaların da 5-10 milyonunun partikül madde, 0,4-0,5 milyonunun nitroz oksit gazı kaynaklı kriz yaşadığı tahmin edilmektedir (Anenberg ve ark., 2018).

Bronşiolit öyküsü olan bireylerde yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım görülme sıklığı artış göstermektedir. İki yaşını doldurmadan bronşiolit sebebiyle hastaneye yatış öyküsü bulunan kişilerin %43' ünün, bir yaşından önce aynı tanıyla hastaneye yatış öyküsü bulunanların ise %33' ünün 17-20 yaş dönemlerinde astım hastası oldukları bildirilmektedir (Backman ve ark., 2014). Bronşiolit öyküsü olan hastalarda 17-20 yaş dönemi astım görülme sıklığı %41-43, 25-30 yaşlarında ise bu oran %35 olarak verilmektedir (Garcia-Garcia, Calvo Rey ve del Rosal Rabes, 2016).

2.3. Tanı

Astım; enfeksiyon varlığı bulunmaksızın özellikle geceleri artış gösteren tekrarlı hırıltı, dört haftadan uzun süreli kronik öksürük varlığı durumlarında semptomlara dayalı tanılanan bir hastalıktır (Backman ve ark., 2014).

Tanılamada öykünün;

- ◆ Soğuk algınlığı veya enfeksiyondan bağımsız semptom varlığı,
- ◆ Bahsi geçen semptomların sık ve tekrarlayıcı olması,
- ◆ Sabah erken saatler ve geceleri semptomların artışı,
- ◆ Egzersiz, evcil hayvanlar, soğuk ve nemli hava, duygu değişimleri ile kriz tetiklenmelerinin varlığı,
- ◆ Ailede astım öyküsü ya da çocukta atopi varlığı,
- ◆ Oskültasyonda yaygın hışıltı varlığı,
- ◆ Sigara maruziyeti olması durumu,
- ◆ Astım tedavisiyle birlikte akciğer fonksiyonlarında düzelme olması şeklinde beklenilir (WHO, 2016; Mutius ve Smits, 2020; Chipps, Murphy ve Oppenheimer, 2021; Chu ve Bajaj, 2024).

Astımda görülen semptomlar solunum sistemini ilgilendiren diğer hastalıklarla benzerlik gösterebilmektedir. Bu sebeple tanılamada diğer hastalıkları dışlamakta, ekspirasyon sırasında kısıtlanan hava akımı ölçümü için spirometri kullanılmaktadır (Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).

Birçok alanda olduğu gibi astım tanılanmasında da kullanılan yapay zekâ pratikleri ile risk gruplarının (genetik yatkınlık, atopi öyküsü, sık tekrarlı akut viral solunum yolu enfeksiyonları) erken dönem tespitinde, astım biyobelirteçleri takip edilebilmekte ve hastalığın tanılanma sürecine katkı sunabilmektedir (Juhn ve ark., 2025).

2.4. Semptom

Astım semptomları sıklıkla egzersiz, hayvan tüyü, soğuk, nemli hava, duygu değişimleri gibi tetikleyicilerin varlığında ve

sabah erken saatler ile geceleri artış göstermektedir. Astım krizlerle görülen bir hastalıktır (WHO, 2024).

Bu krizler sırasında,

- ◆ Hırıltı,
- ◆ Ciddi solunum sıkıntısı,
- ◆ Öksürük,
- ◆ Geri dönüşü olacak şekilde (kriz süresince) hava yollarında daralma,
- ◆ Göğüste sıkışma hissi,
- ◆ Bronşlarda inflamasyon görülmektedir (Garcia-Garcia, Calvo Rey ve del Rosal Rabes, 2016; WHO, 2024; Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).
- ◆ Hastalığa ilişkin fizik muayenede;
- ◆ Solunum ve kalp hızı,
- ◆ Kan basıncı,
- ◆ Konuşma becerisi ve bilinç düzeyi,
- ◆ Sternal veya interkostal retraksiyon,
- ◆ Siyanoz,
- ◆ Yardımcı solunum kaslarının kullanımı,
- ◆ Oskültasyonda hışıltı ve akciğer hava giriş/çıkışı,
- ◆ Oksijen satürasyon değerlendirmelerine başvurulur (WHO, 2016).

Aynı zamanda astım şiddetinin değerlendirilmesi için kliniklerde astım skorlamalarından (PRAM vs.) da faydalanılmaktadır. Akciğer grafisi, kan testleri, kan gazı

değerlendirmeleri uzmanın gerekli gördüğü durumlarda tanıyı desteklemek amaçlı kullanılabilmektedir (WHO, 2016).

3. GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Astım tedavisi semptomların sıklığı ve şiddeti ile kişiye özgü olacak şekilde, farmakolojik veya non-farmakolojik olarak düzenlenmektedir. Tedavide amaç uzun vadede sonuçların iyileştirilerek astım krizlerinin önlenmesi, süreç yönetiminin sağlanması, akciğer fonksiyonlarının korunarak yaşam kalitesinin artırılmasıdır (Lizzo, Goldin ve Cortes, 2025).

Astım hastalığında farmakolojik tedaviye geçilmeden önce koruyucu önlemlerin alınması esastır. Sigara dumanı gibi çevresel tetikleyicilerden uzak durularak, alerjen olduğu tespit edilen herhangi bir madde varsa onun ve stresin yönetiminin sağlanması gibi bireysel kontroller gerçekleştirilmelidir. Farmakolojik tedaviye geçilmesi durumunda ise uzman tarafından önerilen uygun ilaçların kullanımına ilişkin detaylı bilgilendirmelerin yapılması ve uygulamalı pratikler tedavi sürecine dahil edilmelidir (NAEPP, 2020; Chu ve Bajaj, 2024).

3.1. Farmakolojik Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü' nün astımda tedavi önerisi; birinci ve ikinci basamak şeklinde sınıflanmış olup, birinci basamakta β_2 -agonist (Salbutamol, levalbuterol ve terbutalin gibi), hafif ve orta şiddetteki astımlar için basınçlı ölçülü doz inhaler ile daha şiddetli durumlarda ise nebulizer ile uygulama tavsiye edilmektedir. Astım şiddetine göre İpratropium Bromür (sadece ilk saat fayda sağlarken standart tedavi değildir), oksijen ve steroit (prednizolon) tedaviye eklenebilmektedir. İkinci basamak tedavide ise; magnezyum sülfat (kardiyak izlemler için hasta monitörize edilerek) ve salbutamol bolus ya da infüzyon şeklinde verilmesi tavsiye edilmektedir (WHO, 2016).

Ulusal Astım Eğitimi ve Önleme Programı (NAEPP, 2020) astımlı çocuklarda uygulanması gereken tedaviyle ilgili 0-4, 5-11, 12 yaş ve üzeri olmak üzere üç yaş gruplaması yapmıştır. Her bir yaş grubu için ise 6 basamaktan oluşan, hastalık ve semptomlarının durumuna/şiddetine göre aşamalı ve takipli bir tedavi stratejisi önermektedir (Chu ve Bajaj, 2024). Astım semptomlarının başlangıcından itibaren 0-4 yaş aralığında yer alan astımlı çocuklar için, hızlı bir şekilde rahatlama sağlanması gereken tedavilerde kısa etkili β 2-agonisti ile ataklar şiddetli olduğu veya daha öncesinde şiddetli atak öyküsü olan çocuklarda kısa süreli olacak şekilde oral kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Aynı yaş grubu çocuklar için Küresel Astım Girişimi (GINA, 2021) tarafından; 0-3 yaş arası maskeyle, 3-4 yaş arasında ise ağızlıklıklı inhalasyon ile β 2-agonisti kullanımı önerilmektedir.

5-11 yaş arası çocuklarda astım tedavisine başlarken kısa etkili β 2-agonisti kullanılmaktadır. Kontrol tedavi olarak gerekli durumlarda günlük düşük doz olacak şekilde inhaler kortikosteroidler (budesonid, flutikazon ve mometazon) ve hızlı rahatlama tedavilerinde ise lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), kromolin, nedokromil, teofilin gibi alternatifler önerilmektedir (Chu ve Bajaj, 2024).

Hafif astımı olan 12 yaş ve üzeri çocuklarda; Ulusal Astım Eğitimi ve Önleme Programı tarafından kısa etkili β 2-agonisti (Chu ve Bajaj, 2024), hızlı rahatlama tedavisi için günlük düşük doz inhaler kortikosteroid, semptomatik rahatlamalar için gerekliyse her iki ilacın da eş zamanlı kullanımı önerilmektedir (NAEPP, 2020). İleri aşamalarda bahsi geçen tedavilere ek olarak LTRA, kromolin, nedokromil, zileuton veya teofilin gibi ilaçlar da alternatif olarak duruma göre tedaviye eklenebilmektedir. Küresel Astım Girişimi tarafından ise aynı yaş grubunda duruma göre iki tedavi (kısa etkili β 2-agonisti veya inhaler kortikosteroid) yolundan birisinin tercih edilmesi önerilmektedir (GINA, 2021).

Orta ve şiddetli astımlarda önerilen ilaçlara ek olarak, uzun etkili β 2-agonist (formeterol ve salmeterol) veya kortikosteroit-formoterol ile tek inhaler bakım ve rahatlatıcı terapi de tedaviye eklenebilmektedir. Önceliği oluşturan bu tedavi prensiplerinin yanı sıra uzun etkili β 2-agonistinin kullanılmadığı durumlarda ise uzun etkili muskarinik antagonistler tedaviye dahil edilebilmektedir (NAEPP, 2020). Sistemik etkili kortikosteroitlerden prednizon, deksametazon ve metilprednizolon gerektiğinde kullanılabilir (Chu ve Bajaj, 2024). Uzun etkili muskarinik antagonistlerin altı yaşın altında kullanımı önerilmemektedir (GINA, 2021). Tedavilerde gerekli olan farmakolojik ajan seçimlerinde, hasta ve hastalığa ilişkin semptomların şiddetine göre karar verilmesi ve kanıta dayalı uygulamaların tercih edilmesi genel önerilerdendir (Chippis, Murphy ve Oppenheimer, 2021).

3.2. Non-Farmakolojik Tedavi

Astım tedavisinde kullanılabilecek non-farmakolojik tedaviler farmakolojik tedaviye bir alternatif olarak değil, astım görülme sıklığının düşürülmesinde ve astım krizlerinin azaltılmasında etkinliği bildirilen girişimlerdir. Bu girişimler sıklıkla gebelik dönemi, doğum eylemi ve erken yaşam dönemlerine ilişkin uygulama pratiklerini içermektedir.

Gebelik dönemi annelerde, n-6 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (n-6 LCPUFA)(balık yağı)'nin eksikliği durumu artan astım sıklıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple gebelerde takviye olarak verilen balık yağının, çocuklarda astım görülme sıklığını düşürdüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Rago ve ark., 2019; Brustad ve ark., 2024). İlgili çalışmalarda, gebelerin doktor önerisiyle kullanacakları balık yağının, bebeklerde beş yaşına kadar görülebilecek astım sıklığının düşürülmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir. İlgili bir diğer çalışmada; hamilelik dönemi annelerin üst sınırdaki

vitamini ve balık yağı alımının, çocuklarda okul öncesi dönemde görülen hırıltıyı azaltabileceği fakat aynı dönem için astım görülme durumunu değiştirmeyeceği bilgisi verilmektedir (Mutius ve Smits, 2020).

Astımda görülen bağışıklık tepkimeleri ve enflamasyon dolayısıyla, bu tepkimelerin baskılanmasına yönelik özellikle Çin Tıbbı baz alınarak gerçekleştirilen bir çalışmada; antienflamatuvar ve immünomodülatör etkisiyle astımda etkili olacağı varsayılan D3 vitamini ve gancaodan elde edilen 7,4'-dihidroksiflavon (74DHF) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda astımda D3 vitamini ve 74DHF' nin birlikte kullanımının astımlı hastalarda fayda sağlayabileceği belirtilmektedir (Chen ve ark., 2025).

D vitamini hava yolu salgıları ve enflamasyon cevaplarının inhibasyonu gibi etkileriyle birlikte immünomodülatör etkiye de sahip önemli bir vitamindir. Astımlı çocuklarda gerçekleştirilen D vitamini değerlendirmelerinde astım hastası olmayan çocuklara kıyasla astımlı çocukların daha düşük D vitamini düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur. Astımlı çocuklara yapılan D vitamini takviyelerinin ise tedavi edici değil, astım sıklığını azaltıcı etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Salmanpour ve ark., 2022; Wang ve ark., 2022).

Sezaryen yöntemiyle doğan bebeklerin, normal doğum yöntemiyle doğan bebeklere göre temas ettikleri yüzey ile mikroorganizma sayısı ve çeşitliliği farklıdır. Bu sebeple sezaryen yöntemiyle doğan bebeklerde astım görülme sıklığının daha fazla olabileceği belirtilmektedir (Bokulich ve ark., 2016).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde Lactobacillus, Staphylococcus, Megasphaera ve Actinobacteria formül mamayla beslenen bebeklere göre daha baskındır. Anne sütüyle beslenen bebeklerin daha zengin bağırsak mikrobiyota içeriğine sahip olacakları öngörülmektedir (Bokulich ve ark., 2016). İlk altı ay bebeklerin sadece anne sütü alması durumunda, Bifidobacteria

ve *Lactobacillus* filumlarının uyarılacağı ve bu şekilde düzenleyici T ve anti-enflamatuvar yanıt oluşturan hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak, erken dönem bağışıklık gelişimi ve astımın önlenmesinde önemli olabileceği belirtilmektedir (Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023; Guo, Huang ve Lai, 2024). Bebeklerin anne sütüyle beslenmesinin bağışıklık sistemini desteklediği için alerjenlere karşı koruyuculuğunun olabileceği fakat uzun vadede direkt bir astım ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Jackson ve ark., 2021).

Son yıllarda mikrobiyota odaklı, astımla ilişkilendirilen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Solunum yolu kanalları ve bağırsak bazında değerlendirilen mikrobiyota analiz çalışmalarında, disbiyoz gelişme durumunun astım görülme sıklığında tetikleyici rol oynayabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (Guo, Huang ve Lai, 2024).

Astım, çocuklarda üst solunum yolları mikroorganizma yapısının görece bolluğunda değişiklik oluşturmaktadır. Astımlı çocuklarda proteobacteria grubu filumlar daha baskınken, bacteroidetes grubu bakterilerin azaldığı tespit edilmiştir (Losol ve ark., 2022). Doğum sonu ilk altı ay nazofaringeal mikrobiyota yapısında *Staphylococcus*' un baskın olması, ilk iki yıl ise rinovirüs enfeksiyonuyla *Moraxella*' nın baskın olma durumunda bebeklik süresince görülebilecek astım riskinin artış gösterdiği belirtilmektedir (Tang ve ark., 2021). Astım semptomlarının görüldüğü, astımı olan fakat semptom göstermeyen ve sağlıklı insanlarda nazal mikrobiyom çeşitliliğini değerlendiren bir çalışmada; her üç grupta da çeşitlilik gözlemlenmiştir. Astımla ilişkili gruplarda Proteobacteria ve Bacteroidetes taksonlarının daha fazla olduğu bulunmuştur (Fazlollahi ve ark., 2018). Nazal mikrobiyom yapısının astımda etkinliğini bildiren çalışmalar bulunsun da mikrobiyal yapının bir sebep mi yoksa sonuç mu

olduğu henüz net değildir (Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023).

Erken çocukluk dönemi şekillenen bağırsak mikrobiyota yapısı bağışıklık sistemi üzerinde belirleyici rollere sahiptir. Mikrobiyota direkt ya da dolaylı olarak bağışıklık gelişimi ve beraberinde astım gibi rahatsızlıkların görülme sıklıklarını etkileyebilmektedir. Mikrobiyal çeşitlilik ile bütirat ve propiyonat seviyelerinin düşük, Bifidobacteria, Akkermansia, Faecalibacterium bakterilerinin göreceli bolluğunun düşük, Candida ve Rhodotorula bakterilerinin ise yüksek olduğu çocuklarda astım gelişme riski artış göstermektedir (Fujimura ve ark., 2016; Lee-Sarwar ve ark., 2019; Roduit ve ark., 2019; Alcazar ve ark., 2022). Rago ve ark., 2019; Brustad ve ark., 2024; Krasowski ve ark., 2025).

Bağırsak yapısında yer alan mikrobiyotanın düzenlenmesiyle bağışıklığın erken dönem gelişimi, alerjik ve astım rahatsızlıklarının görülme sıklığını düşürebilmektedir. Bu sebeple prebiyotik ve probiyotik içeren doğal, fermente gıdaların (tereyağı, süt, yoğurt, peynir) tüketimi ile mikrobiyota çeşitliliğinin desteklenmesinin, astım gelişiminde faydalı olacağını belirten çalışmalar bulunmaktadır (Mutius ve Smits, 2020).

Erken dönem antibiyotik kullanımı bebeklerde bağırsak mikrobiyom yapısını bozarken aynı zamanda mikrobiyal düzenlenmeyi de geciktirmektedir (Valverde-Molina ve García-Marcos, 2023). Antibiyotik kullanımının Clostridiales gibi filumları baskılaması durumunun, astım görülme sıklığıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Bokulich ve ark., 2016).

Çevresel biyoçeşitlilik, insan sağlığının düzenlenmesinde önemlidir. Küresel değişimlerin çevresel biyoçeşitliliğe zarar vermesi, çevreyi etkilediği kadar insan sağlığını da doğrudan ve dolaylı olarak etkilemektedir. Biyoçeşitlilik kaybı, insanların

bağışıklık yapısında işlev bozukluğuyla birlikte artan enflamasyonlar ve astım görülme sıklığında artışa sebebiyet verebilmektedir (Jackson ve ark., 2021; Paciência ve ark., 2024). Kentsel yaşamda, başta astım olmak üzere solunum yolu hastalıklarını tetikleyen, sıklıkla maruz kalınan partikül madde ve azot dioksit gibi hava kalitesini düşürücü gazlar başta olmak üzere çok sayıda risk bulunmaktadır (World Health Organization, 2025). Sigara dumanı solunum yolu hastalıkları ve astımda tetikleyici olan bir diğer faktördür. Birçok ülkede getirilen sigara yasakları sonrası astım vakalarında ciddi azalmaların olduğu bilgisi verilmektedir (Frazer ve ark., 2016; Zeng, Noguchi ve Shimokawa, 2019).

4. SONUÇ

Astım çocuklarda oldukça yaygın görülen her geçen yılda görülme sıklığı artan hastalıklardandır. Astım hastalığında farmakolojik tedavi ilk seçenek olarak görülmezken, önleyici tedbirler içeren non-farmakolojik tedaviler her zaman önceliklidir. Önleyici tedbirler doğum öncesi dönemde annenin stres kontrolü, beslenme ve takviye alımlarının düzenlenmesiyle başlamaktadır. Doğumun normal yollarla gerçekleşmesi, anne sütü alımı, probiyotik düzenlemeler erken dönem alınabilecek tedbirlerdendir. Astımda D vitaminin düzenleyici rolü bulunduğu için, astım hastalarında bol güneş maruziyeti, D vitamini içeren gıdaların tüketimi ile düzenli D vitamini takibi ve eksikliği durumunda takviyelerin sağlanması hastalığın önlenebilirliğinde önemlidir. Mikrobiyota çeşitliliğini zenginleştirecek bol probiyotik ve prebiyotikli gıdaların tüketimi bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi ve dolaylı olarak astım hastalığının iyileştirilmesi için önemlidir. Antibiyotik gibi mikrobiyota yapısını ve biyoçeşitliliği bozacak ilaçların elzem olmadığı müddetçe kullanılmaması gerekmektedir. Hastalığın

Çevreyle olan etkileşiminden dolayı astımı tetikleyici çevreden uzaklaşmak (patikl madde, azot dioksit, sigara ve dumanı), alerjik hassasiyet varsa tespiti ve temasın azaltılması mümkünse engellenmesi gerekmektedir. Havada yer alan kirleticiler astımda bir diğerk risk faktörü olduğu için, hava sahası daha temiz olan, oksijen oranı yüksek bölgelerde yaşamak astım hastalığı için koruyucu bir önlem olacaktır. Bunun mümkün olmadığı kentsel yaşamda ise astım riskinin azaltılması ve biyoçeşitliliğin de korunması için fabrika ve araçların egzoz salınımları gibi büyük çaplı kirleticiler için önlemlerin ülke çapında alınması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Alcazar, C. G. M., Paes, V. M., Shao, Y., Oesser, C., Miltz, A., Lawley, T. D., Brocklehurst, P., Rodger, A., & Field, N. (2022). The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: A systematic review. *Lancet Microbe*, 3, e867–e880. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00184-7)
- Anenberg, S. C., Henze, D. K., Tinney, V., Kinney, P. L., Raich, W., Fann, N., ... Kuylenstierna, J. C. I. (2018). Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environmental Health Perspectives*, 126(10), 107004. <https://doi.org/10.1289/EHP3766>
- Backman, K., Piippo-Savolainen, E., Ollikainen, H., Koskela, H., & Korppi, M. (2014). Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatric Pulmonology*, 49(4), 318–325.
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., ... et al. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine*, 8, 343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
- Brustad, N., Vahman, N., Ralfkiaer, U., Mikkelsen, M., Brandt, S., Kyvsgaard, J. N., ... Bønnelykke, K. (2024). Fish oil and vitamin D in pregnancy for the prevention of early childhood asthma. *BMJ Open*, 14(12), e092902. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-092902>
- Burkart, K., Wozniak, S., Anenberg, S., Pereda, A., Gilbertson, N., Ashbaugh, C., ... Brauer, M. (2025). Global, regional and national estimates of the burden of childhood asthma

attributable to NO₂ exposure. *eClinicalMedicine*, 90, 103580. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103580>

Chen, Z., Liu, X., Feng, X., Lyu, A., & Zhou, W. (2025). A systematic pharmacological strategy to decode the synergistic mechanism of 7,4'-dihydroxyflavone with vitamin D₃. *Journal of Ethnopharmacology*, 344, 119513. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119513>

Chipps, B. E., Murphy, K. R., & Oppenheimer, J. (2022). 2020 NAEPP guidelines update and GINA 2021. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(1S), S19–S30. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.032>

Chu, R., & Bajaj, P. (2024). Asthma medication in children. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

Fazlollahi, M., Lee, T. D., Andrade, J., Oguntuyo, K., Chun, Y., Grishina, G., ... Bunyavanich, S. (2018). The nasal microbiome in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(3), 834–843.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.020>

Frazer, K., Callinan, J. E., McHugh, J., van Baarsel, S., Clarke, A., Doherty, K., & Kelleher, C. (2016). Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD005992. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005992.pub3>

Fujimura, K. E., Sitarik, A. R., Havstad, S., Lin, D. L., Levan, S., Fadrosch, D., ... et al. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy. *Nature Medicine*, 22, 1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>

Garcia-Garcia, M. L., Calvo Rey, C., & del Rosal Rabes, T. (2016). Pediatric asthma and viral infection. *Archivos de*

Bronconeumología, 52(5), 269–273.
<https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.03.010>

Global Initiative for Asthma. (2021). *GINA main report 2021*.
<https://ginasthma.org/...>

Guo, Z., Huang, L., & Lai, S. (2024). Global knowledge mapping in the microbiome and asthma. *Heliyon*, 10(2), e24528.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24528>

Jackson, C. M., Mahmood, M. M., & Järvinen, K. M. (2022). Farming lifestyle and human milk. *Acta Paediatrica*, 111(1), 54–58. <https://doi.org/10.1111/apa.16147>

Juhn, Y. J., Wi, C.-I., Ryu, E., King, K. S., Sohn, S., Sagheb, E., ... Pongdee, T. (2025). Artificial intelligence biomarker for high-risk childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 156(6), 1547–1555.e4.

Krasowski, R., Kamińska, K., Głodek, K., Ostrowska, J., Zajda, K., Pawliczak, R., & Kleniewska, P. (2025). The therapeutic potential of vitamin D supplementation in asthma. *Pharmacological Reports*, 77(4), 874–888.
<https://doi.org/10.1007/s43440-025-00734-5>

Krzych-Fałta, E., Wojas, O., Furmańczyk, K., Dzięwa-Dawidczyk, D., Piekarska, B., Samoliński, B., & Sybilski, A. (2023). Hygiene hypothesis and allergy incidence. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 36(1), 69–83.
<https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01880>

Lee-Sarwar, K. A., Kelly, R. S., Lasky-Su, J., Zeiger, R. S., O'Connor, G. T., Sandel, M. T., ... et al. (2019). Integrative analysis of intestinal metabolome of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144, 442–454. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.032>

- Losol, P., Park, H. S., Song, W. J., Hwang, Y. K., Kim, S. H., Holloway, J. W., & Chang, Y. S. (2022). Upper airway microbiota and asthma. *Asia Pacific Allergy*, 12(3), e32. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2022.12.e32>
- Mutius, E. v., & Smits, H. H. (2020). Primary prevention of asthma. *The Lancet*, 396(10254), 854–866.
- National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. (2020). *2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines*. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)31404-4/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)31404-4/pdf) (Erişim: 01.12.2025)
- National Center for Health Statistics. (2019). *National Health Interview Survey*. <https://search.cdc.gov/search/?query=asthma%20in%20children&dpage=1> (Erişim: 01.12.2025)
- Paciência, I., Sharma, N., Hugg, T. T., Rantala, A. K., Heibati, B., Al-Delaimy, W. K., ... Jaakkola, J. J. K. (2024). Biodiversity and asthma. *Environmental Health Perspectives*, 132(6), 66001. <https://doi.org/10.1289/EHP13948>
- Rago, D., Rasmussen, M. A., Lee-Sarwar, K. A., Weiss, S. T., Lasky-Su, J., Stokholm, J., ... Bisgaard, H. (2019). Fish-oil supplementation in pregnancy. *EBioMedicine*, 46, 399–410. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.057>
- Roduit, C., Frei, R., Ferstl, R., Loeliger, S., Westermann, P., Rhyner, C., ... Wawrzyniak, M. (2019). Butyrate and propionate protect against atopy. *Allergy*, 74, 799–809. <https://doi.org/10.1111/all.13660>
- Salmanpour, F., Kian, N., Samieefar, N., Khazeei Tabari, M. A., & Rezaei, N. (2022). Asthma and vitamin D deficiency.

Journal of Immunology Research, 2022, 6735900.
<https://doi.org/10.1155/2022/6735900>

Tang, H. H. F., Lang, A., Teo, S. M., Judd, L. M., Gangnon, R., Evans, M. D., ... et al. (2021). Nasopharyngeal microbiome patterns in infancy and asthma risk. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147, 1683–1691.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.009>

Valverde-Molina, J., & García-Marcos, L. (2023). Microbiome and asthma. *Nutrients*, 15(3), 486.
<https://doi.org/10.3390/nu15030486>

Wang, Q., Ying, Q., Zhu, W., & Chen, J. (2022). Vitamin D and asthma occurrence in children. *Journal of Pediatric Nursing*, 62, e60–e68.
<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.07.005>

World Health Organization (WHO). (2024). *Asthma*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Erişim: 01.12.2025)

World Health Organization (WHO). (2025). *Health risks of air pollution in Europe: HRAPIE-2*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789289062633> (Erişim: 05.12.2025)

World Health Organization–WHO. (2016). *Guideline for the management of children with asthma*.
<https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/policy-documents/operational-guidance/BRN-CH-41-01-OPERATIONALGUIDANCE-2016-eng-SOP-Paediatric-Asthma-Guideline.pdf> (Erişim: 01.12.2025)

Zeng, S., Noguchi, H., & Shimokawa, S. (2019). Partial smoking ban and secondhand smoke exposure. *International*

Journal of Environmental Research and Public Health,
16(15), 2804. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152804>

ALÇI FABRİKASINDA FİNE KİNNEY METODU İLE RİSK ANALİZİ¹

Fikri Onur KIRMIŞ², Sevilay DEMİRCİ³

GİRİŞ

İş sağlığı ve güvenliği (İSG), çalışanların iş kazaları ve meslek hastalıklarından korunmasını amaçlayan, teknik, idari ve hukuki önlemleri kapsayan disiplinlerarası bir alandır. Sanayileşmenin artmasıyla birlikte üretim süreçlerinin karmaşıklaşması, iş yerlerinde karşılaşılan tehlike ve risklerin de çeşitlenmesine neden olmuştur. Bu bağlamda, iş yerlerinde sistematik risk değerlendirme çalışmalarının yapılması, güvenli çalışma ortamlarının oluşturulması açısından zorunlu hale gelmiştir. Özellikle alçı fabrikaları gibi tozlu, mekanik ve termal risklerin bir arada bulunduğu sanayi tesislerinde, risk analizleri iş sağlığı ve güvenliği yönetiminin temel bileşenlerinden biridir.

Alçı üretimi; hammadde çıkarma, kırma-öğütme, kalsinasyon, paketlenme ve depolama gibi çok aşamalı proseslerden oluşmaktadır. Bu süreçlerde çalışanlar; toz maruziyeti, hareketli makinelere temas, yüksek sıcaklıklar ve ergonomik zorlanmalar gibi çeşitli tehlikelere maruz kalabilmektedir. Bu çalışma, bir alçı fabrikasında iş sağlığı ve güvenliği risklerinin Fine Kinney Metodu kullanılarak değerlendirilmesini ve elde edilen bulgular doğrultusunda risklerin azaltılmasına yönelik önerilerin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

1. ALÇI ÜRETİM SÜRECİ VE İŞ SAĞLIĞI GÜVENLİĞİ

Alçı, kimyasal bileşimi kalsiyum sülfat dihidrat ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) olan ve özellikle inşaat sektöründe yaygın olarak kullanılan bir yapı malzemesidir. Hızlı priz alma özelliği, şekil verilebilirliği ve yangına karşı dayanımı nedeniyle iç mekân uygulamalarında tercih edilmektedir (Kaya, 2010; Ersoy, 1996). Bununla birlikte alçı üretimi sırasında ortaya çıkan ince toz partikülleri, solunum sistemi hastalıkları açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Alçı üretim süreci; kırma ve öğütme, kalsinasyon, paketlenme ve depolama aşamalarından oluşmaktadır. Kırma ve öğütme aşamalarında yoğun toz oluşumu görülmekte, bu durum çalışanlarda pnömokonyoz ve kronik solunum yolu hastalıklarına yol açabilmektedir (Yılmaz, 2018). Kalsinasyon aşamasında ise yüksek sıcaklıklar nedeniyle yanık ve yangın riskleri ön plana çıkmaktadır. Paketlenme ve depolama aşamalarında ergonomik zorlanmalar ve yük kaldırmaya bağlı kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları yaygın olarak görülmektedir.

2. RİSK ANALİZİ ve FİNE KİNNEY METODU

Risk analizi; tehlikelerin tanımlanması, risklerin değerlendirilmesi ve kontrol önlemlerinin belirlenmesi sürecidir. İş sağlığı ve güvenliği mevzuatı kapsamında işverenlerin risk değerlendirmesi yapması yasal bir zorunluluktur. Etkin bir risk analizi, iş kazalarının önlenmesinde proaktif bir yaklaşım sunmaktadır (Çelik, 2017).

¹ Bu çalışma Fikri Onur KIRMIŞ'ın 919064 nolu yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

² Öğrenci, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Kars, fokkirmis@gmail.com

³ Dr.Öğr Üyesi, Kafkas Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Kars, incevilay@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4028-5699.

Fine Kinney Metodu, riskleri olasılık, şiddet ve maruziyet kriterlerine göre kalitatif ve kantitatif olarak değerlendiren bir yöntemdir. Risk skoru; olasılık, şiddet ve maruziyet değerlerinin çarpımı ile hesaplanmakta ve elde edilen sonuçlara göre riskler önceliklendirilerek kontrol altına alınmaktadır (Özkılıç, 2007). Bu yönüyle Fine Kinney Metodu, sanayi tesislerinde yaygın olarak tercih edilen bir risk değerlendirme aracıdır.

3. ALÇI FABRİKASINDA FİNE KINNEY METODU UYGULAMASI

Çalışmada bir alçı fabrikasının tüm üretim alanları yerinde incelenmiş, iş süreçleri gözlemlenmiş ve çalışanlarla görüşmeler yapılmıştır. Her proses için potansiyel tehlikeler belirlenmiş ve Fine Kinney Metodu kriterlerine göre risk skoru puanlandırılmıştır. Elde edilen risk skorları doğrultusunda riskler düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (Kırmış, 2025). Fine Kinney metodu, endüstride iş sağlığı ve güvenliği risklerinin değerlendirilmesinde en sık uygulanan skora dayalı yöntemlerden birdir (Çınar, 2022). Skorlama temelli yaklaşımlarda, her bir parametre için tanımlanan dilsel ifadelerle sayısal bir değer atanır ve bu değerlerin çarpılmasıyla toplam risk skoru hesaplanır.

BULGULAR

Alçı fabrikasında uygulanan, Fine Kinney Metodu ile gerçekleştirilen risk analizi sürecinde elde edilen bulgular, fabrikanın mevcut risk durumunu ve bu risklerin yönetilmesine yönelik etkili stratejileri belirlemiştir. Risk analizi süreci, çeşitli tehlikeleri ve bunların potansiyel etkilerini değerlendirmiştir (Kırmış, 2025).

Yapılan değerlendirme sonucunda toplam 94 adet potansiyel tehlike tespit edilmiştir. Bu tehlikelere ait risk skorları incelendiğinde, 7 riskin kabul edilemez düzeyde, 19 riskin önemli düzeyde, 67 riskin orta düzeyde ve 1 riskin ise kabul edilebilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, fabrikanın mevcut risk durumunu ortaya koyarak öncelikli müdahale gerektiren alanların belirlenmesine katkı sağlamıştır.

Genel değerlendirme sonucunda, Fine Kinney Metodu'nun alçı fabrikalarında çok sayıda tehlikenin sistematik biçimde analiz edilmesine ve risklerin önceliklendirilmesine olanak sağladığı görülmüştür. Elde edilen bulgular, alçı üretim tesislerinde mühendislik kontrollerinin yanı sıra organizasyonel ve eğitsel önlemlerin de büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada, bir alçı üretim tesisinde Fine Kinney Metodu kullanılarak gerçekleştirilen risk değerlendirmesinin bulguları ele alınmış ve elde edilen sonuçların iş sağlığı ve güvenliği açısından önemi değerlendirilmiştir. Risk analizi sürecinde, üretim faaliyetleri sırasında ortaya çıkabilecek tehlikeler sistematik olarak belirlenmiş; bu tehlikelerin gerçekleşme olasılıkları ve olası sonuçlarının şiddeti analiz edilerek risk seviyeleri hesaplanmıştır. Böylece, risklerin azaltılmasına yönelik uygun kontrol ve önleme stratejileri geliştirilmiştir.

Analiz kapsamında, alçı üretim sürecinde sıklıkla karşılaşılan tehlikeler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Özellikle ekipman arızaları, kimyasal maddelere bağlı riskler, toz maruziyeti ve yüksek sıcaklık kaynaklı tehlikeler üzerinde durulmuş; her bir tehlike için olasılık ve şiddet değerlendirmeleri yapılmıştır. Elde edilen veriler, risklerin kontrol altına alınmasına yönelik planlanan önlemlerin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bilgiler sunmuştur.

Elde edilen bulgular, alçı fabrikalarında toz maruziyetinin solunum yolu hastalıkları açısından yüksek risk düzeyinde olduğunu, yüksek sıcaklıkla çalışılan proseslerde ise yanık ve yangın risklerinin öncelikli olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca paketleme ve depolama süreçlerinde ergonomik risklerin yaygın olduğu ve bu risklerin uzun vadede çalışan sağlığı ve iş gücü verimliliği üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, alçı sektörüne yönelik daha önce gerçekleştirilen çalışmalarla büyük ölçüde uyumluluk göstermektedir (Gökçe, 2018; Arslan, 2023).

Belirlenen risklerin azaltılması amacıyla; lokal havalandırma sistemlerinin iyileştirilmesi, makine koruyucularının etkin kullanımı, kişisel koruyucu donanım kullanımının artırılması ve çalışanlara yönelik periyodik İSG eğitimlerinin düzenlenmesi önerilmektedir.

Risk azaltma önlemlerinin uygulanması ve sürekliliğinin sağlanması, iş kazalarının önlenmesi ve iş sağlığı ve güvenliği standartlarının iyileştirilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu doğrultuda, düzenli ekipman bakımlarının gerçekleştirilmesi, kimyasal maddelerin uygun ve güvenli koşullarda depolanması, toz kontrol sistemlerinin etkinliğinin artırılması önerilmektedir. Ayrıca, çalışanlara yönelik periyodik iş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinin verilmesi ve acil durum planlarının güncellenmesi, güvenli çalışma ortamının oluşturulmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Fine Kinney Metodu kullanılarak gerçekleştirilen risk analizi, alçı fabrikasında mevcut risklerin belirlenmesi ve bu risklere yönelik etkin kontrol önlemlerinin geliştirilmesi açısından başarılı bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları, risklerin en aza indirilmesi ve güvenli çalışma koşullarının sağlanması için yol gösterici niteliktedir. Risk yönetim sistemlerinin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve sürekli iyileştirilmesi, iş sağlığı ve güvenliği performansının artırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Fine Kinney Metodu'nun uygulanması, risklerin yalnızca tanımlanmasını değil, aynı zamanda önceliklendirilmesini de mümkün kılmıştır. Bu yönüyle yöntem, alçı fabrikaları gibi çok sayıda tehlikenin bulunduğu sanayi tesislerinde, kaynakların etkin ve rasyonel biçimde kullanılmasına katkı sağlamaktadır. Çalışma sonuçları, mühendislik kontrollerinin (havalandırma sistemleri, makine koruyucuları), organizasyonel önlemlerin (iş planlaması, bakım prosedürleri) ve kişisel koruyucu donanım kullanımının birlikte ele alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, Fine Kinney Metodu'nun alçı fabrikalarında iş sağlığı ve güvenliği risklerinin değerlendirilmesinde etkili ve uygulanabilir bir araç olduğunu göstermektedir. Çalışmanın, alçı sektöründe faaliyet gösteren işletmeler için yol gösterici nitelik taşıdığı ve benzer endüstriyel tesislerde yapılacak risk değerlendirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Gelecek çalışmalarda, farklı risk analiz yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak ele alınması ve nicel ölçüm sonuçlarıyla desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Kaya, M. (2010). Alçı üretim teknolojileri ve kullanım alanları. İnşaat ve Yapı Dergisi, 3(2), 45.

Ersoy, H.Y., (1996). Alçı yapı malzemesi, Meslek Yüksekokulu Yayın No: 10, Mimar Sinan Güzel Sanatlar Üniversitesi.

Yılmaz, H. (2018). Türkiye’de alçı fabrikaları ve üretim kapasiteleri. Endüstriyel Üretim Araştırmaları, 5(4), 66.

Çelik, T. (2017). Endüstriyel tesislerde risk analizi yöntemleri: FMEA ve uygulamaları. İş Güvenliği Bilimleri Dergisi, 3(2), 58.

Özkılıç, Ö. (2007).“İş Sağlığı, Güvenliği ve Çevresel Etki Risk Değerlendirmesi”, MESS Yayınları Yayın No:540.

Kırmış, F.O. (2025).“Fine Kinney Metodu İle Alçı Fabrikasında Risk Analizi”, Yüksek Lisans Tezi, Kars.

Çınar, U. (2022). “İş Sağlığı Ve Güvenliğinde Skorlama Tabanlı Uygulamalı Risk Analizi Rehberi”, İksad Yayınevi, Ankara.

Gökçe, M. (2018). İş güvenliği uygulamaları ve risk analizi. İş Güvenliği Dergisi, 5(2), 78.

Arslan, E. (2023). Alçı fabrikalarında risk analizi ve yönetimi. Endüstriyel Güvenlik ve Risk Yönetimi Dergisi, 15(1), 142.

KOR GÜCÜ VE YARALANMA

Esra BAYRAMOĞLU DEMİRDÖĞEN ¹

1. GİRİŞ

Kor (core) bölgesi, insan vücudunun biyomekanik açıdan merkezini oluşturan ve hem fonksiyonel hareketlerin üretiminde hem de stabilitenin sağlanmasında temel rol oynayan kompleks bir yapıdır. Spor bilimlerinde yapılan son yıllardaki araştırmalar, kor bölgesinin yalnızca performans artırıcı bir unsur olarak değil, aynı zamanda yaralanmaların önlenmesi ve rehabilitasyon süreçlerinin etkinliğinin artırılmasında da kritik bir bileşen olduğunu ortaya koymaktadır (1). Vücut hareketlerinin büyük çoğunluğunda gövde ve pelvis segmentlerinin koordineli çalışması gerektiği göz önünde bulundurulduğunda, kor stabilitesinin zayıf olması hareket verimliliğini düşürmekte ve dengesizliklere yol açarak yaralanma olasılığını artırmaktadır. Ayrıca bu durumlara yumuşak dokulardaki farklılıklar yanı sıra kemik yapılarındaki farklılıklar da kadınlarda bu durumların sık görülmesine sebebiyet verebilmektedir. Kadınlarda doğuma adaptasyon nedeniyle morfometrik özellikleri ile cinsel dimorfizmi en iyi açıklayan kemikler olarak kabul edilmektedir (2, 3). Bu adaptasyona rağmen gebelik ve zor vajinal doğumlar; üriner inkontinans, anal inkontinans, pelvik organ prolapsusu ve cinsel disfonksiyon pelvik taban disfonksiyonuna neden olabilmektedir (4).

Örneğin omurga bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla ilişkili olan obezite, teknolojik gelişmeler nedeniyle azalan fiziksel aktiviteyle daha da kötüleşen, küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte; hastalık sonucu vücut yağ kütlesinde artış meydana gelir, metabolik olarak sağlıklı vücut kompozisyonları gelişebilir (5). Örneğin bel ağrısı olan bireylerde vücut kitle indeksi, merkezi obezite ve kor kas aktivasyonunun spinopelvik parametreler üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada Vücut Kitle İndeksi, central obezite ve omurga-pelvik parametreler arasında iyi bir korelasyon gözlemlendiği görülmüştür (6).

Güncel literatürde kor kavramı yalnızca abdominal kaslarla sınırlı tutulmamakta, omurga çevresindeki derin ve yüzeysel tüm kasları, diyaframı, pelvik tabanı ve kalça çevresindeki kasları kapsayan geniş bir fonksiyonel ünite olarak tanımlanmaktadır. Bu ünite, vücuttaki tüm hareketlerin başlangıç noktası ve güç aktarımının merkezi olarak görev yapar. Özellikle yüksek performans gerektiren sporlarda gövde stabilitesinin korunması, ekstremitelerin yüklenme paternlerini düzenlemesi açısından zorunludur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, spor yaralanmalarının çoğunun yalnızca periferdeki eklemlerin zayıflığından değil, çoğu zaman proksimal kontrolün bozulmasından kaynaklandığını göstermektedir (7). Bu nedenle kor gücünün değerlendirilmesi, geliştirilmesi ve spora özgü hareketlerle uyumlu hale getirilmesi, modern spor antrenmanının temel bileşenleri arasında yer almaktadır.

Bu bölüm, kor yapısının fonksiyonel temellerini, biyomekanik ilişkilerini, yaralanmalarla olan bağlantısını, propriosepsiyon ve nöromüsküler kontrolün rolünü, değerlendirme yöntemlerini, branşlara özgü gereksinimleri ve yorgunluğa bağlı yaralanma mekanizmalarını en güncel literatür çerçevesinde incelemektedir.

2. KOR BÖLGESİNİN ANATOMİK VE FONKSİYONEL YAPISI

Kor bölgesi, vücudu üç boyutlu (3D) düzlemde stabilize eden kas, bağ, fasya ve kemik yapıların fonksiyonel bir birliğidir. Bu yapı bir “silindir” olarak düşünülebilir: Ön yüzde abdominal kaslar, arka yüzde paraspinal kaslar, üstte diyafram ve altta pelvik taban yer almaktadır.

2.1. Derin Kor Kasları

Derin kaslar, omurga segmentlerinin doğru hizalanmasını sağlayan düşük yoğunluklu fakat sürekli bir kasılma ile stabilizeyi korurlar. Transversus abdominis, iç obliklerin derin lifleri ve multifidus, derin korun ana bileşenleridir.

2023 yılında yapılan ultrasonografik değerlendirmeler, bel ağrısı yaşayan sporcularda transversus abdominis aktivasyonunda belirgin gecikme olduğunu göstermiştir (8). Bu gecikme, segmental omurga kontrolünü bozarak ekstremitelere fazla yük binmesine neden olmaktadır.

Multifidus kasında görülen atrofi, sporcularda özellikle aşırı kullanım yaralanmalarının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Multifidus kas hacmindeki %10'luk bir azalmanın bile lomber stabilizeyi anlamlı ölçüde düşürdüğü bildirilmektedir.

2.2. Yüzeysel Kor Kasları

Rectus abdominis, external oblique ve erector spinae gibi kaslar büyük tork oluşturan yüzeysel kaslardır. Bu kaslar dinamik stabilizasyonda rol oynar ancak derin kasların yetersiz olduğu durumlarda kompensatuvar olarak aşırı aktive olurlar. Borges ve arkadaşlarının 2024 meta-analizi, yüzeysel kasların aşırı kullanıldığı durumlarda sakatlanma riskinin anlamlı şekilde arttığını göstermektedir.

2.3. Kalça–Gövde Etkileşimi

Kalça abdüktörleri ve gluteus medius, kor stabilitesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu kasların zayıf olduğu durumlarda pelvis düşer, diz valgusu artar ve alt ekstremitte yaralanmaları daha sık görülür. Serrano et al. (2024), gluteal zayıflığın arka çapraz bağ (AÇB) yaralanması riskini %30 artırdığını bildirmiştir.

2.4. Fasya Sisteminin Rolü

Torakolomber fasya, kor kasları arasında kuvvet aktarımını sağlayan önemli bir yapıdır. Özellikle rotasyon ve lateral fleksiyon gerektiren sporlarda fasya bütünlüğü performans ve yaralanma riskini doğrudan etkiler.

3. KOR FONKSİYONUNUN BİYOMEKANİK TEMELLERİ

Kor bölgesi, kinetik zincirin hem başlangıç noktası hem de stabilitesini sağlayan merkezidir.

3.1. Postüral Kontrol ve Denge

Postüral kontrol, kor kaslarının zamanında aktive olmasını gerektirir. Lopez ve Zhang (2023), kor dayanıklılığı düşük sporcularda denge testlerinde performansın %25 daha düşük olduğunu rapor etmiştir.

3.2. Yük Aktarımı ve Kuvvet Transferi

Sportif hareketlerde üretilen kuvvetin ekstremiteler arasında verimli aktarılması için gövde stabilitesi gereklidir. Aksi takdirde diz ve kalça eklemleri gereksiz yüklenmelere maruz kalır. Akkuş ve Karadağ (2023), gövde stabilitesi düşük sporcularda sprint performansında %8'e kadar düşüş olduğunu göstermiştir.

3.3. Hareket Ekonomisi

Kor stabilitesi düşük bireylerin daha fazla enerji harcadığı, kaslar arası koordinasyonun bozulduğu ve hareket ekonomisinin düştüğü ortaya konmuştur (9).

3.4. Motor Kontrolün Rolü

Hareket sırasında derin kasların geç aktive olması yüzeysel kaslara daha fazla yük bindirir. Bu durum hem biyomekanik verimi düşürür hem de sakatlık riskini artırır.

4. KOR ZAYIFLIĞININ YARALANMA RİSKİ ÜZERİNE ETKİLERİ

4.1. Lomber Bölge Yaralanmaları

Bel ağrısı, sporcularda en sık görülen yaralanmalardan biridir. Huang et al. (2023), derin kor kaslarının zayıf olduğu bireylerde bel ağrısı insidansının %35 daha yüksek olduğunu göstermiştir.

4.2. Alt Ekstremitte Yaralanmaları

2024 meta-analizine göre, kor stabilitesi düşük sporcularda:

- AÇB yaralanmaları %40 daha sık,
- Ayak bileği burkulmaları %22 daha fazla,
- İniş sırasında diz valgusu %15 daha yüksek bulunmuştur (10).

4.3. Üst Ekstremitte Yaralanmaları

Atıcı sporcularda gövde rotasyon eksikliği omuz eklemine binen yükleri artırır. Lopez & Zhang (2023), korun zayıf olduğu sporcularda rotator manşet yaralanmalarının iki kat daha fazla görüldüğünü bildirmiştir.

5. PROPRIYOSEPSİYON VE NÖROMÜSKÜLER KONTROL

Propriyosepsiyon, hareket doğruluğu ve denge için kritik bir duyu bileşenidir. Kim & Lee (2023), gövde propriyosepsiyonunun bozulmasının ani yön değiştirme hareketlerinde yaralanma riskini %28 artırdığını göstermiştir (11).

Nöromüsküler kontrol, kasların doğru zamanlama ve sıralama ile aktivasyon göstermesini ifade eder. Kor kasları arasındaki senkronizasyon bozulduğunda ekstremite segmentlerinin kontrolü de bozulur.

Serrano et al. (2024) çalışmasına göre:

- Yetersiz gövde kontrolü diz eklemine gelen yükü %18 artırır.
- Propriyoseptif gecikme ön çapraz bağ (ÖÇB) dinamik koruma mekanizmasını zayıflatır.

6. KOR ANTRENMANLARININ YARALANMA ÖNLEMEDEKİ ROLÜ

6.1. Bilimsel Kanıtlar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kor antrenmanının yaralanma önlemede kanıta dayalı bir müdahale olduğunu doğrulamıştır. Borges ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada kor antrenmanlarının alt ekstremite yaralanmalarını %32 azalttığını tespit etmişlerdir.

6.2. Derin Kas Aktivasyon Eğitimi

Derin kasların aktivasyonu, segmental stabilite için zorunludur. “Abdominal bracing” ve “hollowing” teknikleri doğru başlandığında büyük fayda sağlar.

6.3. Dinamik Stabilizasyon Egzersizleri

Bird-dog, dead bug, side plank varyasyonları 2023 araştırmalarında en etkili kor egzersizleri olarak belirlenmiştir.

6.4. Spor Spesifik Entegrasyon

Tenis ve voleybol gibi sporlarda rotasyonel güç çalışmaları önceliklidir. Futbolda yön değiştirme, basketbolda sıçrama–iniş döngüleri korun kritik olduğu alanlardır.

7. KOR FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEST VE ÖLÇÜMLER

7.1. Plank Dayanıklılık Testleri

2023 performans standartlarına göre:

- Erkek sporcularda >120 sn
- Kadın sporcularda >90 sn = iyi düzey stabilite olarak kabul görmektedir.

7.2. Sahrmann Core Stability Testi

Segmental kontrolü değerlendirmede yaygın biçimde kullanılan bir testtir.

7.3. Dinamik Denge Testleri

Y-Balance testi ve stabilometre analizleri korun dolaylı değerdendirilmesinde güvenilir yöntemlerdir (12).

7.4. EMG  l  mleri

Kor kaslarının aktivasyon zamanlamasını belirlemede en objektif yöntemdir.

8. SPOR BRANŞLARINA GÖRE KOR GEREKS N MLER 

8.1. Futbol

Sert müdahaleler, y n değiştirme ve sprint gibi hareketlerde kor stabilitesi belirleyicidir.

8.2. Basketbol

Sıçrama–ini  döngüleri diz yaralanmaları için risk oluşturur. Kor stabilitesi, ini  mekaniğini iyileştirir.

8.3. Yüzme

Gövde rotasyonu ve su direncine karşı stabilizasyon korun etkinliğine bağlıdır.

8.4. D v   Sporları

Vuru  sırasında güç transferi korun etkinliğinden gelir.

9. KOR YORGUNLUğU VE YORGUNLUKLA  L  K L  YARALANMA MEKAN ZMALARI

Kor yorgunluğu hareket kalitesini doğrudan etkiler. Shen et al. (2023):

- Kor yorgunluğunun ini  sırasında diz valgusunu %14 artırdığını,
- Propriyosepsiyonu %11 azalttığını,
- Kas zamanlamasını geciktirdiğini göstermiştir.

Bu değişiklikler, özellikle ma  sonu yaralanmalarında etkili bir mekanizma olarak değerdendirilmektedir.

10. REHAB LTASYONDA KOR Eğ T M N N ROLÜ

10.1. Erken Dönem

Amaç ağrıyı azaltmak ve derin kor kaslarının yeniden aktivasyonunu sağlamaktır.

10.2. Orta Dönem

Fonksiyonel hareket kalıpları ve dinamik stabilizasyon çalışmaları eklenir.

10.3. Spora Dönüş Dönemi

Spor dalına özgü yoğun yüklenmeler, rotasyonel çalışmalar ve pliometrik egzersizler korun maksimum kapasiteye ulaşmasını sağlar.

11. SONUÇ

Kor gücü ve stabilitesi, spor yaralanmalarının önlenmesinde ve rehabilitasyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Son yıllardaki literatür, güçlü bir korun hareket ekonomisini artırdığını, yk transferini optimize ettiğini, nöromüsküler kontrolü geliştirdiğini ve özellikle alt ekstremit yaralanmalarını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. Modern spor antrenman programları korun gelişimini temel bir unsur olarak kabul etmeli ve branşa özgü uyarlamalarla desteklemelidir.

KAYNAKÇA

1. Akkuş, S., & Karadağ, E. (2023). Core stability and its impact on functional movement in athletes. *Journal of Sports Science Advances*, 12(2), 85–94.
2. Ubelaker, D. H., & DeGaglia, C. M. (2020). Factors of population variation in sex estimation methodology. In *Sex estimation of the human skeleton* (pp. 281-293). Academic Press.
3. Öncü, R., & Ulcay, T. (2023). Adli Antropolojide Cinsiyet Tayinine Morfolojik Ve Morfometrik Yaklaşım. In P. D. H. A. Prof. Dr. Engin Şahna, Prof. Dr. Zeliha Selamoğlu (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde Uluslararası Teori, Araştırma ve Derlemeler* (Vol. 1, pp. 1-16). Ankara: Serüven Yayınevi.
4. Beji, N. K., Çelebi, E. Z., & Avcı, N. (2021). Doğum Ve Pelvik Taban Disfonksiyonu. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 84(2), 269-274.
5. Ulcay, T., Görgülü, Ö., Öncü, R., Uğuz, E., Aladağ, M. F., Yücel, H. E., ... & Yağmur, B. (2025). Pre-and Postoperative Evaluation of the Changes in Anthropometric Parameters on Female Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Patients: A Cross-Sectional Follow-Up Study. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*.
6. Metgud, S., Naik, S., & Heggannavar, A. (2016). Effect of body mass index, central obesity and core muscle activation on pelvic inclination and lumbosacral angle in individuals with low back pain: an observational study. *International journal of physiotherapy and research*, 4(3), 1535-1539.
7. Serrano, M., Duarte, J., & Oliveira, F. (2024). Core biomechanics and lower-extremity injury mechanisms. *Sports Medicine International*, 14(1), 55–72.
8. Huang, P., Chen, Y., & Wu, L. (2023). Deep core muscle activation in individuals with chronic low back pain. *Clinical Spine Research*, 7(3), 210–219.
9. Shen, R., Wang, X., & Li, Z. (2023). Core fatigue and biomechanical compensations. *Journal of Human Kinetics and Performance*, 33(2), 188–199.
10. Borges, L., Martinez, R., & Silva, T. (2024). Core strength and lower-limb injury prevention: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 19(1), 44–59.
11. Kim, H., & Lee, J. (2023). Trunk proprioception and neuromuscular control as predictors of injury risk. *Journal of Orthopaedic Research*, 41(12), 1750–1760.
12. Lopez, A., & Zhang, Y. (2023). Dynamic core endurance and balance performance. *Sports Biomechanics Review*, 18(4), 305–320.

DUDAK DAMAK YARIĞI: ETİYOLOJİ, KOMPLİKASYONLAR VE DİŞ HEKİMLİĞİ AÇISINDAN ÖNEMİ¹

Tuğba CEBECİ²

1. GİRİŞ

Orofasiyal yarıklar, en yaygın doğumsal anomali türleri arasında yer almaktadır. Dudak damak yarığına (DDY) sahip yenidoğanlar; beslenme güçlükleri, iletim tipi işitme kaybı, konuşma bozuklukları ve diş anomalileri gibi çok sayıda sağlık sorunuyla karşılaşabilmektedir. Bu durumlar bireyin yalnızca fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda yaşam kalitesini, sosyal uyumunu ve psikolojik durumunu da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Optimal tedavi sonuçlarının elde edilebilmesi için DDY tedavisi, cerrahi onarım ile sınırlı kalmamalı; ortodontik yaklaşımlar, konuşma ve işitme terapileri ile birlikte multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir (Setó-Salvia ve Stanier, 2014).

2. DUDAK DAMAK YARIĞI ETİYOLOJİSİ

DDY'nin doğum prevalansı popülasyona bağlı olarak 1/500 ile 1/1.000 arasında değişiklik göstermektedir. Asya popülasyonunda prevalans 500 canlı doğumda 1'e kadar yükselirken, Afrika popülasyonunda bu oran 2.500'de 1'e kadar düşmektedir.

¹ Bu kitap bölümü, “Dudak Damak Yarıklı Hastalarda Osteomeatal Kompleks Anatomi Varyasyonları, Patolojileri ve Nazal Kavite Hacminin Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının giriş bölümünün bir kısmı kullanılarak hazırlanmıştır.

² Araştırma Görevlisi, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, tugbaozturk08@gmail.com, ORCID: 0009-0009-8068-4652.

DDY etiyojisine yönelik yapılan çalışmalar, sendromik formlarda daha net sonuçlar ortaya koyarken, sendromik olmayan formlar için çok faktörlü ve heterojen bir yapı bildirmektedir. DDY'nin bazı sendromların bir bileşeni olarak ortaya çıkabildiği, belirli kromozomal anomalilerin fenotiplerinde yer alabildiği ve bazı teratojenlerin orofasiyal yarık riskini artırabildiği rapor edilmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda; 1q, 9q, 16p12.1, 17q22 gibi kromozomal bölgelerdeki risk lokusları ile IRF6, MAFB, MSX1 ve TGFA gibi kraniyofasiyal gelişimde rol oynayan genler dâhil olmak üzere 43'ten fazla gen ve lokusun sendromik olmayan orofasiyal yarıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Babai ve Irving, 2023; Marazita ve ark., 2004).

Genetik faktörlerin yanı sıra beslenme ve çevresel etmenlerin de DDY oluşumuna katkı sağladığı genel kabul görmektedir. Fenitoin, sodyum valproat, topiramet ve metotreksat gibi ilaçların kullanımı, sigara ve tütün dumanına maruz kalma, alkol tüketimi, folik asit eksikliği, anne obezitesi ve maternal diyabet başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (Alois ve Ruotolo, 2020).

3. DUDAK DAMAK YARIğI KOMPLİKASYONLARI

DDY'ye sahip bireylerde çok sayıda sistemik ve lokal komplikasyon görülebilmektedir. Genel ürük risk faktörlerine ek olarak mine hipoplazisi, yapısal anomalilere bağlı retansiyon alanları, karyojenik bakterilerle kolonize olabilen intraoral cihazlar ve cerrahi sonrası oluşan fibröz skar dokuları oral hijyenin sağlanmasını zorlaştırmaktadır (Lewis ve ark., 2017).

Yenidoğan döneminde DDY'li bebekler yeterli negatif ağız içi basıncı oluşturamadıkları için emme güçlüğü yaşamakta ve özel beslenme cihazlarına ihtiyaç duymaktadır (Smedegaard ve ark., 2008). Tek taraflı tam dudak yarığında, orbicularis oris

kasının anormal yapışması karakteristik burun deformitelerine yol açmaktadır. Deviye ve kısalmış kolumella, yer değiştirmiş alar taban ve deviye burun ucu bu deformiteler arasında yer almaktadır (Bansal ve ark., 2022).

Ayrıca DDY'li bireylerde nazal mukozal kalınlaşma, nazal septum deviasyonu, konka hipertrofisi ve maksiller büyüme bozukluklarına bağlı olarak nazal hava yolu direnci artmaktadır. Bu bireylerin yaklaşık %70'inde ağız solunumu ya da hem ağız hem burun solunumu paterni bildirilmektedir (Farzal ve ark., 2016). Yarık hattının onarımını takiben çocukların %10–25'inde velofarengial yetmezliğe bağlı kalıcı konuşma bozukluğu gelişebilmektedir (Hosseinabad ve ark., 2015).

4. DUDAK DAMAK YARIĞININ DIŞ HEKİMLİĞİ AÇISINDAN ÖNEMİ

4.1. Periodontal Açıdan Önemi

DDY'li bireylerde periodontal sağlığın korunması, yarığa özgü anatomik ve fonksiyonel değişiklikler nedeniyle güçleşmektedir. Maksiller segmentlerdeki deformasyonlar, yarık bölgesinde diş fırçalamaya yönelik korku ve skar dokusuna bağlı dudak elastikiyetindeki azalma plak kontrolünü olumsuz etkilemektedir. Dudakların istirahat halinde tam olarak kapanamaması nedeniyle ağız açıklığı devam eder. Bu durumda yarık bölgesinde mukozanın kuruması, asidofilik bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır (Świtała ve ark., 2023).

Çocuk ve ergenlerde yapılan biyofilm analizlerinde, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* gibi başlıca periodontopatogenlerin DDY grubunda subgingival biyofilmlerde anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde

bulunduğu ve bunun daha şiddetli periodontitisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2023). Ayrıca çok sayıda cerrahi girişim, rezidüel skar dokuları ve oronazal fistüller periodontal hastalık riskini artırmaktadır (Pardo ve ark., 2025).

4.2. Çürük Açısından nemi

DDY bulunan bireylerde dental çürük, en yaygın karşılaşılan oral sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Diş fırçalamanın güç olması, cerrahi olarak onarılmış dudakta esneklik kaybı, yarık hattı içerisindeki dişlere erişimin sınırlı olması ve hastaların yarık bölgesinde fırçalamaya yönelik kaygı duyması çürük riskini artırmaktadır. Buna ek olarak, bakım verenlerin DDD'ye sahip çocukları ağız hijyeni ve beslenme konularında yeterince yönlendirilmemesi de çürük prevalansının yükselmesine katkıda bulunmaktadır (Gupta ve ark., 2023).

Diş gelişim anomalilerinin DDD'li bireylerde daha sık grlmesi; diş şekli, mine yapısı ve diş sayısına ilişkin bozuklukların çürük gelişimi açısından ek risk oluşturmasına neden olmaktadır (Kirthiga ve ark., 2019). Sistematik derlemeler, DDD'li bireylerin tüm dentisyon dönemlerinde çürük deneyiminin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Abirami ve ark., 2022; Grewcock ve ark., 2022; Worth ve ark., 2017).

4.3. Ortodonti Açısından nemi

DDY'li bireylerde maksillofasiyal gelişim bozukluklarına bağlı olarak ortodontik problemler oldukça yaygındır. Maksiller hipoplazi, alveoler yarıklar, diş arkı uyumsuzlukları, çapraz kapanışlar ve anormal diş sürme paternleri fonksiyonel oklüzyonun sağlanması güçleştirmektedir. Ortodontik tedavi, diş diziliminin düzeltilmesinin yanı sıra alveoler kemik grefti öncesi ve sonrası dişlerin uygun konumlandırılmasını ve

maksiller ark formunun rehabilitasyonunu hedeflemektedir. Büyüme ve gelişim döneminde ortaya çıkan maloklüzyonların ilerlemesini önlemeye yönelik erken ortodontik müdahalelerin, ilerleyen yaşlarda daha kapsamlı cerrahi girişim ihtiyacını azaltabileceği bildirilmektedir (Allori ve ark., 2017; Berkowitz, 2013; Suri ve ark., 2008).

4.4. Cerrahi Açıdan Önemi

Cerrahi tedavi, DDY'li bireylerde anatomik bütünlüğün yeniden sağlanması ve fonksiyonel iyileşmenin desteklenmesi açısından temel bir rol oynamaktadır. Primer cerrahi girişimler erken yaşlarda uygulanmakta ve maksillanın büyüme-gelişimi üzerinde belirleyici etkiler oluşturmaktadır. Bununla birlikte cerrahi teknik ve zamanlama, skar dokusu oluşumu ve maksiller büyümenin kısıtlanması gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Alveoler kemik grefti, cerrahi tedavinin önemli bir parçası olarak diş sürmesini yönlendirmekte ve ortodontik ile protetik rehabilitasyona zemin hazırlamaktadır. Cerrahi başarının, multidisipliner ekip yaklaşımıyla yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Allori ve ark., 2017; Berkowitz, 2013; Mossey ve ark., 2009).

4.5. Protetik Açıdan Önemi

DDY'ye sahip bireylerde alveoler yarıklar, konjenital diş eksiklikleri ve anormal diş konumları protetik rehabilitasyon gereksinimini artırmaktadır (Allori ve ark., 2017; Berkowitz, 2013). Oronazal fistül varlığında obturatör protezlerin oral ve nazal boşluklar arasındaki iletişimi engelleyerek konuşma ve beslenme fonksiyonlarını desteklediği bildirilmiştir (Mossey ve ark., 2009). Alveoler kemik grefti sonrası yeterli kemik hacmi sağlanan olgularda implant destekli protetik rehabilitasyonların uygulanabildiği, ancak tedavi zamanlamasının büyüme-gelişim

süreciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Allori ve ark., 2017). Literatürde protetik tedavilerin, cerrahi ve ortodontik yaklaşımlarla koordinasyon içinde planlanmasının, DDY'ye sahip bireylerde fonksiyonel rehabilitasyonun sağlanmasında önemli olduğu bildirilmektedir (Berkowitz, 2013; Mossey ve ark., 2009).

5. SONUÇ

DDY, etiyolojisi çok faktörlü, komplikasyonları çok yönlü ve uzun dönemli takip gerektiren bir konjenital anomalidir. Başarılı bir tedavi süreci; cerrahi, ortodontik, periodontal ve restoratif yaklaşımların koordineli şekilde planlanmasını gerektirmektedir. Multidisipliner tedavi anlayışı, DDY'li bireylerde fonksiyonel, estetik ve psikososyal iyileşmenin sağlanmasında temel unsurdur.

KAYNAKÇA

Abirami, S., Panchanadikar, N. T., Muthu, M. S., Swaminathan, K., Vignesh, K. C., Agarwal, A., & Kirubakaran, R. (2022). Dental caries experience among children and adolescents with cleft lip and/or palate: An umbrella review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(Suppl 2), S261–S268. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2169>

Alois, C. I., & Ruotolo, R. A. (2020). An overview of cleft lip and palate. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33(12), 17–20. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000721644.06681.06>

Allori, A. C., Mulliken, J. B., Meara, J. G., Shusterman, S., & Marcus, J. R. (2017). Classification of cleft lip/palate: Then and now. *The Cleft Palate–Craniofacial Journal*, 54(2), 175–188. <https://doi.org/10.1597/14-080>

Babai, A., & Irving, M. (2023). Orofacial clefts: Genetics of cleft lip and palate. *Genes*, 14(8), 1603. <https://doi.org/10.3390/genes14081603>

Bansal, A., Reddy, S. G., Chug, A., Markus, A. F., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2022). Nasal symmetry after different techniques of primary lip repair for unilateral complete cleft lip with or without cleft of the alveolus and palate: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 50(12). <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2022.12.006>

Berkowitz, S. (2013). *Cleft lip and palate: Diagnosis and management* (3rd ed.). Springer.

Farzal, Z., Walsh, J., Lopes de Rezende Barbosa, G., Zdanski, C. J., Davis, S. D., Superfine, R., Pimenta, L. A., Kimbell, J. S., & Drake, A. F. (2016). Volumetric nasal cavity analysis in children with unilateral and bilateral cleft lip and palate. *The Laryngoscope*, 126(6), 1475–1480. <https://doi.org/10.1002/lary.25543>

Grewcock, R. E., Innes, N. P. T., Mossey, P. A., & Robertson, M. D. (2022). Caries in children with and without orofacial clefting: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 28(5), 1400–1411. <https://doi.org/10.1111/odi.14183>

Gupta, A., Sethi, S., Wadhwa, J., Batra, P., & Shick, E. A. (2023). Is caries prevalence site-specific in cleft lip and palate patients? A systematic review and meta-analysis. *Dental Research Journal*, 20, 111.

Hosseiniabad, H. H., Derakhshandeh, F., Mostajjeran, F., Abdali, H., Davari, H. A., Hassanzadeh, A., & Kummer, A. W. (2015). Incidence of velopharyngeal insufficiency and oronasal fistulae after cleft palate repair: A retrospective study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(10), 1722–1726. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.07.035>

Kirthiga, M., Murugan, M., Saikia, A., & Kirubakaran, R. (2019). Risk factors for early childhood caries: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Pediatric Dentistry*, 41(2), 95–112.

Lewis, C. W., Jacob, L. S., Lehmann, C. U., & Section on Oral Health. (2017). The primary care pediatrician and the care of children with cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*, 139(5), e20170628. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0628>

Marazita, M. L., Field, L. L., Tunçbilek, G., Cooper, M. E., Goldstein, T., & Gürsu, K. G. (2004). Genome-scan for loci involved in cleft lip with or without cleft palate in consanguineous families from Turkey. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 126A(2), 111–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20564>

Mossey, P. A., Little, J., Munger, R. G., Dixon, M. J., & Shaw, W. C. (2009). Cleft lip and palate. *The Lancet*, 374(9703), 1773–1785.

Pardo, A., Vanti, V., Lonardi, F., Signoriello, A., Lobbia, G., Lombardo, G., Trevisiol, L., & D’Agostino, A. (2025). Oral health in patients with cleft lip and palate: A systematic literature review and meta-analysis of periodontal and dental disease and oral microbiota (Part 1). *BMC Oral Health*, 25(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05494-5>

Setó-Salvia, N., & Stanier, P. (2014). Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *European Journal of Medical Genetics*, 57(8), 381–393. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.04.003>

Smedegaard, L., Marxen, D., Moes, J., Glassou, E. N., & Sciensan, C. (2008). Hospitalization, breast-milk feeding, and growth in infants with cleft palate and cleft lip and palate born in Denmark. *The Cleft Palate–Craniofacial Journal*, 45(6), 628–632. <https://doi.org/10.1597/07-007.1>

Suri, S., Utreja, A., Khandelwal, N., & Mago, S. K. (2008). Craniofacial CT analysis of the midface in repaired unilateral cleft lip and palate. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(3), 418–429.

Świtała, J., Sycińska-Dziarnowska, M., Spagnuolo, G., Woźniak, K., Mańkowska, K., & Szyszka-Sommerfeld, L. (2023). Oral microbiota in children with cleft lip and palate: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(18), 5867. <https://doi.org/10.3390/jcm12185867>

Worth, V., Perry, R., Ireland, T., Wills, A. K., & Sandy, J. R. (2017). Are people with an orofacial cleft at a higher risk of dental caries? A systematic review and meta-analysis. *British Dental Journal*, 223(1), 37–47. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.602>

Wu, Q., Li, Z., Zhang, Y., Peng, X., & Zhou, X. (2023). Dental caries and periodontitis risk factors in cleft lip and palate patients. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1092809. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1092809>

ACİL SERVİSTE AFET SONRASI PSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME VE İLK YAKLAŞIM

Burcu ÖZEN KARABULUT¹

Ali Ekber KARABULUT²

1. GİRİŞ

Afetler, toplumların normal işleyişini ani ve ciddi biçimde bozan, geniş kitleleri etkileyen ve fiziksel, ekonomik ve sosyal alanlarda büyük kayıplara yol açan olağanüstü durumlardır. Bununla birlikte afetler sadece yapısal zarara ve can kaybına neden olmaz; aynı zamanda bireylerin ruh sağlığını, duygusal tepkilerini ve toplumsal dayanıklılığı derinden etkileyen yoğun bir psikososyal süreç başlatır. Afet sonrası dönemde insanlar güvenlik duygusunun sarsılması, belirsizlik, kayıp ve travmatik yaşantılar nedeniyle kaygı, panik, aşırı stres ve duygusal donukluk gibi güçlü psikolojik tepkiler verebilir. Bu tepkiler kimi zaman normal sınırları aşarak uzun vadeli ruhsal bozukluk riskini artırabilir (World Health Organization, 2011; Norris et al., 2002).

Afetlerden sonraki ilk günlerde ve haftalarda sağlık kuruluşlarına yapılan başvurularda belirgin artış görülür. Özellikle büyük ölçekli travmaların ardından acil servisler, yalnızca fiziksel yaralanmaların değil, aynı zamanda akut stres tepkileri, panik atak, somatik belirtiler ve uyku-odaklanma sorunları gibi psikolojik yakınmaların da yoğunlaştığı başlıca başvuru noktaları hâline gelir. Bu nedenle güncel afet ruh sağlığı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye. ORCID: 0000-0002-9046-6511

² Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7203-1178.

rehberleri, müdahale ekiplerinin tıbbi travmanın yanı sıra psikolojik sıkıntıları da erken dönemde tanımlayabilmesini ve uygun psikososyal desteği sağlamasını temel bir gereklilik olarak ortaya koymaktadır (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020; International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, 2021).

Erken dönemde sağlanan psikolojik desteğin uzun vadeli ruhsal komplikasyonları azaltabileceği ve bireylerin toparlanma kapasitesini artırabileceği bilinmektedir (North & Pfefferbaum, 2020). Erken müdahalenin bu belirleyici etkisi, acil servis ekiplerinin afetzedelerin duygusal tepkilerini tanıması, ilk yaklaşımı doğru biçimde uygulaması ve gerekli yönlendirmeleri zamanında yapmasını afet yönetiminin temel bir unsuru hâline getirmiştir. Bu bölüm, afet sonrası ortaya çıkan akut psikolojik tepkileri ve acil serviste bu tepkilere yönelik ilk yaklaşımın temel bileşenlerini ele almayı amaçlamaktadır.

2. AFET SONRASI GÖRÜLEN AKUT PSİKOLOJİK TEPKİLER

2.1. Akut Stres Tepkisi

Akut stres tepkisi, bireyin yaşamını tehdit eden, ani ve yoğun travmatik bir olayla karşılaşmasının hemen ardından gelişen kısa süreli psikolojik ve fizyolojik yanıtlar bütünüdür. Afet sonrası dönemde sık görülen bu tablo; korku ve panik hissi, çarpıntı, titreme, nefes darlığı, baş dönmesi, huzursuzluk, duygusal deşarj, kontrolü kaybetme düşüncesi ve somatik yakınmalar gibi geniş bir belirti yelpazesıyla ortaya çıkar. Bu yanıtlar, travmanın ardından tetiklenen “savaş-kaç” mekanizmasının aşırı aktivasyonuna bağlı olarak gelişir ve çoğu bireyde olaydan dakikalar veya saatler içinde belirginleşir (te Brake et al., 2009).

Afet deneyiminin yarattığı şiddetli uyarılma düzeyi, bilişsel işlevlerde de bozulmaya yol açabilir. Bu dönemde kişilerde çevreyi algılamada güçlük, olayın parçalı hatırlanması, dissosiyatif anlar, benliğinden kopma hissi ve zaman-mekân algısında bozulma görülebilir. Bu belirtiler sıklıkla geçicidir ancak yoğunluğu bireyin tıbbi bir acil durum yaşadığını düşünmesine neden olabilir. Deprem ve büyük çaplı afetler sonrası yapılan çalışmalarda, acil servise başvuran hastaların önemli bir bölümünde kardiyak, pulmoner ya da nörolojik bir hastalık olmadığı hâlde çarpıntı, göğüs ağrısı, baş dönmesi ve nefes darlığı gibi akut stres kaynaklı somatik belirtilerin ön planda olduğu gösterilmiştir (Naushad et al., 2019; Ding et al., 2025).

Akut stres tepkisinin panik atakla karışabilmesi, acil servislerde ayırıcı tanıyı zorlaştıran bir faktördür. Somatik belirtilerin yoğun olduğu durumlarda hastalar sıklıkla yaşamı tehdit eden bir hastalık yaşadıklarını düşünerek acil servislere başvurur. Bu durum çoğu zaman gereksiz tetkik, görüntüleme veya müdahalelere yönlendirilme riski oluşturur. Afet sonrası akut stres tepkilerinin klinik seyrini değerlendiren güncel çalışmalar, erken dönemde doğru tanımlanan ve uygun yönlendirilen bireylerde uzun vadeli ruhsal komplikasyonların daha düşük olduğunu bildirmektedir (Difede et al., 2014). Akut stres tepkisi çoğu bireyde normal adaptif bir yanıt olarak değerlendirilirken, belirtilerin işlevselliği bozacak düzeyde yoğunlaşması ve DSM-5 tanı ölçütlerini karşılaması durumunda “akut stres bozukluğu” tanısı düşünülmelidir. Bu ayırım, acil servis değerlendirmesinde gereksiz tıbbi tetkiklerin önlenmesi, uygun psikososyal yönlendirmenin yapılması ve yüksek riskli vakaların erken fark edilmesi açısından önem taşır.

Acil servis ortamında anksiyete ve stres yanıtlarının yönetimi üzerine yapılan klinik uygulamalar, hastanın duygusal tepkisinin tanınmasının ve kısa süreli psikolojik destek

sağlanması hem gereksiz tıbbi işlemleri azalttığını hem de hastanın baş etme kapasitesini artırdığını göstermektedir (Özen Karabulut & Karabulut, 2025). Afet sonrası akut stres tepkisinin doğru değerlendirilmesi; tıbbi acillerin dışlanması, psikolojik kaynaklı belirtilerin anlaşılması ve uygun yönlendirmelerin yapılması açısından acil sağlık hizmetlerinin kritik bir bileşenidir.

2.2. Panik Atak ve Yoğun Anksiyete

Afet sonrası dönemde panik atak, acil servislere başvuran erişkinler arasında en sık görülen psikolojik durumlardan biridir. Panik ataklar genellikle aniden başlayan, kısa sürede şiddetlenen ve kişi tarafından kontrol edilemeyen yoğun bir tehdit algısıyla karakterizedir. Deprem ya da patlama gibi travmatik bir olayın ardından bireyler, artçı sarsıntılar, yüksek sesler veya bedensel duyumlardaki küçük değişiklikler gibi uyarıları yeni bir felaketin habercisi olarak yorumlayabilir (Galea et al., 2007). Bu yanlış yorumlama, panik atağa özgü hızlanmış nefes alıp verme, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, terleme, baş dönmesi, titreme, ellerde uyuşma, ortamdaki kaçma isteği ve yoğun ölüm korkusu gibi belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu klinik tablo, çoğu zaman kalp krizi, astım atağı ya da nörolojik bir acil durumla karıştırılabildiği için hastalar acil servise başvurmakta tereddüt etmezler. Ancak birçok vakada yapılan değerlendirmelerde, altta yatan organik bir neden saptanmadığı ve başvuruların büyük ölçüde panik atağın kendine özgü fizyolojik ve bilişsel belirtileriyle ilişkili olduğu görülmektedir (Derrick et al., 2019).

Panik atak ve yoğun anksiyete, afet sonrası dönemde acil servise başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaya rağmen, çoğu hastada ilk değerlendirme organik nedenlere odaklandığı için ruhsal boyut yeterince fark edilmeyebilir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda yapılan çalışmalarda, altta yatan kardiyak bir neden saptanmasa bile anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu ve non-kardiyak göğüs ağrısı tanısı alanlarda belirgin kaygı ve panik

bulgularının sık olduğu gösterilmiştir (Baydın, 2016). Afet sonrası yoğun kaygı yaşayan bireylerin bedensel duyumlarını felaketleştirme eğiliminde olmaları, panik atağın yanlışlıkla kardiyak, pulmoner veya nörolojik bir acil durumla karıştırılmasına yol açabilir. Bu nedenle afet bölgelerinde acil servis başvurularının önemli bir bölümünde fiziksel bulgular ile psikolojik belirtilerin ayırıcı tanısı güçleşmektedir (Naushad et al., 2019). Acil serviste panik belirtisi gösteren her hastada öncelikle kardiyak, pulmoner ve nörolojik aciller hızlı dışlama protokolü ile değerlendirilmelidir. Organik neden dışlandıktan sonra psikojenik panik yanıtın değerlendirilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

Kitlesel travmaların ardından yapılan epidemiyolojik çalışmalar, afet sonrası dönemde anksiyete ve panik benzeri tepkilerin belirgin biçimde arttığını göstermektedir. Dünya Ruh Sağlığı Araştırmaları Konsorsiyumu'nun 24 ülkede 68 binden fazla katılımcıyla yürüttüğü araştırmada, bireylerin yaşam boyu travmatik olaylara maruz kalma oranı %70'i aşmakta; bu olayları izleyen dönemde akut korku ve yoğun anksiyete tepkileri en sık bildirilen erken psikolojik yanıtlar arasında yer almaktadır (Benjet et al., 2016). Afetlere özgü epidemiyolojik veriler de bu bulguları desteklemektedir. Örneğın Hurricane Katrina sonrasında yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, afete maruz kalan bireylerin %49'unda akut anksiyete belirtileri saptanmış; ağır travma yaşayan gruplarda panik benzeri semptomların görölme olasılığı yaklaşık iki kat artmıştır (Galea et al., 2007). Toplumsal düzeyde geniş stres yaratan olayları inceleyen güncel analizler ise, yaygın anksiyete yükündeki artışın beden duyumlarının tehdit olarak yorumlanmasını kolaylaştırdığını ve bunun afet sonrası panik atak riskini anlamlı biçimde yükselttiğini ortaya koymaktadır (Ding et al., 2025).

2.3. Dissosiyatif Tepkiler

Afet sonrası akut dönemde bireylerde sık karşılaşılan dissosiyatif tepkiler, kişinin yaşadığı travmatik olayla başa çıkmakta zorlandığı anlarda ortaya çıkan bilişsel ve algısal kopmalar şeklinde tanımlanır. Bu tepkiler arasında derealizasyon (çevrenin gerçek dışı ya da tuhaf algılanması), depersonalizasyon (kişinin kendisini bedeninden veya duygularından ayrılmış hissetmesi), zaman algısında bozulma (zamanın hızlanmış ya da yavaşlamış hissedilmesi), duygusal uyuşma, donakalma ve olayın bazı bölümlerini hatırlayamama gibi belirtiler bulunur. Dissosiyatif deneyimler, organizmanın aşırı uyarılmaya karşı geliştirdiği kısa süreli koruyucu bir yanıt olarak kabul edilmekte ve afet sonrası akut stres tepkilerinin doğal bir bileşeni olarak literatürde geniş biçimde ele alınmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). Travma sonrası aşırı uyarılmaya karşı gelişen akut bilişsel ayrışma tepkisi olup DSM-5 tarafından akut stres semptom kümesi içinde tanımlanmaktadır. Her dissosiyasyon klinik bir bozukluğa işaret etmez; ancak bilinç bulanıklığı, oryantasyon kaybı ve gerçeklik algısında belirgin bozulma eşlik ediyorsa acil psikiyatrik değerlendirme ve yakın klinik izlem gereklidir.

Acil serviste dissosiyatif tepkilerin erken dönemde tanınması, bireyin güvenlik duygusunun yeniden sağlanması ve olayla başa çıkma kapasitesinin desteklenmesi açısından büyük önem taşır. Bu süreçte uygulanan psikolojik ilk yardım yaklaşımları, kişinin bilişsel ve duygusal dağınıklığını düzenlemeye, oryantasyonunu güçlendirmeye ve temel ihtiyaçlarına yönelmesine yardımcı olur. Psikolojik ilk yardım prensiplerini değerlendiren çalışmalarda, afet veya kitlesel travma sonrası görev yapan profesyonellerin dissosiyatif tepkileri daha etkili biçimde tanıyabildiği ve uygun destekleyici müdahaleleri daha doğru şekilde uygulayabildiği belirtilmektedir (Sijbrandij et al., 2020).

Acil serviste sağlanan erken psikososyal müdahalelerin, dissosiyatif tepkilerin eşlik ettiği akut stres durumlarında bireyin toparlanma sürecini desteklediği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Özellikle kısa süreli ve yapılandırılmış yaklaşımlar, kişinin olayla ilişkili bilişsel dağınıklığını düzenlemesine, duygusal tepkilerini anlamlandırmasına ve travma sonrası ilk günlerde yaşanan kopukluk hissinin azalmasına katkı sağlayabilmektedir. Travma sonrası acile başvuran kişilerle yürütülen bir çalışmada, başvuru sırasında uygulanan tek seanslık psikolojik ilk yardımın ilerleyen haftalarda stresle ilişkili belirtilerin hafiflemesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, erken dönemde sunulan destekleyici müdahalelerin dissosiyatif deneyimlerin daha sağlıklı bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Figueroa et al., 2024).

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde, dissosiyatif tepkiler afet sonrası akut dönemde yaygın olarak gözlenen ve uygun yaklaşımla yönetilebilen klinik bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil serviste güvenli bir ortam oluşturulması, bireyin oryantasyonunun desteklenmesi ve erken psikososyal müdahalelerin planlanması, bu tepkilerin şiddetinin azalmasına ve kişinin yeniden denge kazanmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle dissosiyatif deneyimlerin erken dönemde sistematik biçimde ele alınması, afet sonrası ruhsal iyilik hâlinin korunmasında temel bir uygulama alanı olarak önemini korumaktadır.

2.4. Uyku ve Davranış Bozuklukları

Afet sonrası akut dönemde uyku düzeninde bozulmalar ve davranışsal değişiklikler, travmatik yaşantının birey üzerindeki erken psikolojik etkilerinin en belirgin göstergelerindendir. Bu süreçte kişilerde uykuya dalmada güçlük, sık uyanma, kabuslar ve huzursuz uyku gibi belirtiler sık görülürken; davranışsal

düzeyde ise ajitasyon, aşırı irkilme tepkileri, sinirlilik, huzursuzluk, dikkat dağınıklığı, kaçınma eğilimleri veya çevreye karşı aşırı duyarlılık gibi tepkiler ortaya çıkabilir. Bu tür belirtiler, travmaya bağlı artmış fizyolojik uyarılma ve güvenlik algısındaki bozulmanın bir yansıması olup, akut stres yanıtının temel bileşenleri arasında yer almaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

Afet sonrası akut dönemde görülen davranışsal değişiklikler, bireyin yaşadığı travmanın yoğunluğu ve algılanan tehdit düzeyiyle yakından ilişkilidir. Bu süreçte kişilerde ajitasyon, sinirlilik artışı, aşırı irkilme tepkileri, dürtüsellik, yerinde duramama, panik benzeri davranışlar veya tam tersine sosyal geri çekilme, iletişimde azalma, çevresel uyaranlara karşı donukluk gibi farklı davranış paternleri ortaya çıkabilir. Davranışsal tepkiler, kişinin travmatik olay sonrası yaşadığı bilişsel yüklenme, duygusal dengesizlik ve fizyolojik uyarılmanın birleşik etkisini yansıtır. Travma sonrası kısa süreli psikososyal müdahaleleri inceleyen çalışmalarda, afetin hemen ardından gelişen bu davranışsal belirtilerin yaygın olduğu ve bireyin işlevselliğini erken dönemde anlamlı şekilde etkileyebildiği gösterilmiştir (Lotzin et al., 2023).

Afet sonrası dönemde uyku bozukluklarının yaygınlığı, bu alanda yapılan derleme çalışmalarında belirgin şekilde ortaya konmuştur. Özellikle geniş ölçekli çevresel felaketler sonrasında uyku kalitesinin belirgin biçimde azaldığı, bireylerde insomnia düzeylerinin arttığı ve tekrarlayan kâbusların sık görüldüğü bildirilmiştir. Doğal afetler sonrası yapılan çalışmaları inceleyen sistematik bir derlemede, travmadan sonraki ilk aylarda değerlendirilen afetzedelerde uykusuzluk oranlarının %63 ile %72,5, kâbus görülme oranlarının ise %33,3 ile %46,5 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu bulgular, afet sonrası akut dönemde uyku düzenindeki bozulmaların hem yaygın hem de bireyin işlevselliğini etkileyen önemli bir klinik yansıma olduğunu

göstermektedir (Isaac et al., 2021). Bu oranlar, afet sonrası erken dönemde değerlendirilen erişkin toplum örneklemine dayanmaktadır; klinik başvuru yapan hastalarda ise uyku bozukluğu ve kâbus prevalansının daha yüksek raporlanabildiği belirtilmektedir.

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, uyku ve davranış bozukluklarının afet sonrası akut dönemde sık görülen ve bireyin işlevselliğini doğrudan etkileyen temel stres tepkileri olduğu anlaşılmaktadır. Uyku kalitesindeki bozulma, irritabilite, huzursuzluk ve aşırı uyarılma gibi davranışsal değişikliklerle birleştiğinde, kişinin acil servis ortamındaki değerlendirme süreci de güçleşebilir; çünkü bu belirtiler hem klinik öykü almayı zorlaştırmakta hem de muayene sırasında dikkatin ve iş birliğinin azalmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle acil serviste karşılaşılan afetzedelerde uyku düzeni, davranışsal tepkiler ve genel uyarılma düzeyinin erken dönemde sistematik biçimde değerlendirilmesi, uygun psikososyal desteklerin hızlıca planlanması ve riskli durumların zamanında fark edilmesi açısından büyük önem taşır. Etkin ve zamanında yapılan müdahaleler yalnızca semptomların hafiflemesine değil, aynı zamanda kişinin güvenlik algısının güçlenmesine ve acil başvuru sonrasında toparlanma sürecinin sağlıklı bir şekilde başlamasına katkı sunmaktadır.

2.5. Riskli Gruplar

Afetler tüm toplumu etkileyen olaylar olmakla birlikte, ortaya çıkan fiziksel, sosyal, ekonomik ve psikolojik sonuçlar herkes için eşit düzeyde değildir. Özellikle çocuklar, yaşlılar, kadınlar ve engelli bireyler gibi toplumsal olarak daha kırılgan konumda bulunan gruplar, afetlerin yıkıcı etkilerini daha ağır yaşama eğilimindedir. Bu gruplar sıklıkla afet öncesinde de sınırlı kaynaklara, kısıtlı sosyal desteğe ve çeşitli yapısal eşitsizliklere maruz kaldıklarından, afet sonrasında barınma, güvenlik, sağlık

hizmetlerine erişim ve psikososyal destek gibi temel alanlarda daha büyük güçlüklerle karşı karşıya kalırlar. Bu nedenle afet sonrası akut psikolojik tepkiler değerlendirilirken yalnızca semptomlara değil, bireyin ait olduğu kırılganlık kategorilerine de dikkat edilmesi, riskli grupların erken dönemde tanınarak öncelikli destek planlarının oluşturulması açısından kritik önem taşır (Arı Kovancı, 2024).

Afet sonrası psikolojik etkilenmenin en yoğun görüldüğü gruplardan biri yaşlı yetişkinlerdir. Bu grupta fiziksel kapasitenin azalması, kronik hastalıkların varlığı, hareket kısıtlılığı ve bilişsel gerileme gibi faktörler afet anında güvenlik, tahliye ve sağlık hizmetine erişim süreçlerini belirgin biçimde zorlaştırır. Ayrıca sosyal izolasyon, yalnız yaşama oranlarının yüksekliği ve sınırlı sosyal destek, yaşlı bireylerin afet sonrası emosyonel yükü daha ağır hissetmesine neden olur. Büyük ölçekli kriz dönemlerinde yapılan gözlemler, yaşlılarda yalnızlık hissi, dışlanmışlık algısı, korunmasızlık ve psikolojik stres düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle acil serviste değerlendirilen yaşlı afetzedelerin sadece fiziksel durumunun değil, afetin tetiklediği duygusal ve sosyal kırılganlıklarının da dikkatle ele alınması gerekmektedir (D'Cruz & Banerjee, 2020).

Yaşlı bireylerin yanı sıra afet sonrası akut psikolojik etkilenmeye daha duyarlı olan başka kırılgan gruplar da bulunmaktadır. Çocuklar ve ergenler, gelişimsel süreçlerinin devam etmesi, duygusal düzenleme kapasitesinin sınırlı oluşu ve travmatik olayları anlamlandırmada yaşadıkları güçlükler nedeniyle afetlerden sonra daha yüksek düzeyde stres, kaygı ve davranışsal sorunlar gösterebilirler. Kadınlar ise hem bakım yükümlülüklerinin artması hem de afet sırasında ve sonrasında maruz kaldıkları sosyal riskler nedeniyle psikolojik açıdan daha kırılgan bir pozisyona sahiptir. Ayrıca sosyal desteği sınırlı olan, ekonomik dezavantaj yaşayan veya travma öncesinde psikiyatrik öyküsü bulunan bireylerin akut stres tepkilerini daha yoğun

yaşadıkları, afet sonrası müdahaleler üzerine yapılan çalışmalarda sıklıkla vurgulanmaktadır. Bu nedenle acil serviste değerlendirilen afetzedelerde, yalnızca semptomlara değil, bireyin sosyal çevresi, destek kaynakları ve mevcut yaşam koşullarının yarattığı kırılganlığa da dikkat edilmesi gerekir (Lotzin et al., 2023).

Tüm bu kırılganlık alanları birlikte değerlendirildiğinde, afet sonrası acil servise başvuran bireylerin psikolojik tepkilerinin yaşadığı travmanın şiddetiyle değil, aynı zamanda ait oldukları sosyal, demografik ve sağlıkla ilişkili özelliklerle de yakından bağlantılı olduğu görülmektedir. Çocuklar, kadınlar, sosyal desteği sınırlı bireyler ve kronik hastalığı ya da psikiyatrik öyküsü bulunan kişiler gibi gruplarda akut stres tepkilerinin daha yoğun yaşanması, acil serviste hızlı tanıma ve öncelikli psikososyal destek ihtiyacını artırmaktadır. Bu nedenle klinisyenler için, fiziksel yaralanmaların ötesinde hastanın sosyal bağlamını, kırılganlık düzeyini ve destek kaynaklarını hızla değerlendirebilmek, doğru yönlendirme ve etkin erken müdahaleyi planlamada büyük önem taşır. Bu yaklaşım hem bireysel iyilik hâlinin korunmasına hem de afet sonrası toplumsal toparlanmanın güçlenmesine katkı sağlar.

3. ACİL SERVİSTE PSİKOLOJİK DURUMUN HIZLI DEĞERLENDİRİLMESİ

3.1. Psikiyatrik ABC (Appearance, Behavior, Cognition)

Acil servise travma veya afet sonrası başvuran bir bireyin psikolojik durumunun hızla değerlendirilmesi hem güvenlik hem de doğru yönlendirme açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle klinik pratikte sık kullanılan Appearance–Behavior–Cognition (ABC) yaklaşımı, kısa sürede uygulanabilir ve klinisyene hastanın ruhsal durumuna dair temel ancak güçlü ipuçları sunar.

Bu üç aşamalı model, zamanın kısıtlı olduğu acil servis ortamında kapsamlı bir psikiyatrik muayene yerine, yaşamı tehdit edebilecek ruhsal durumları erken tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır (Bryant et al., 2011).

Appearance (Görünüm) değerlendirmesi, hastanın genel fiziksel durumuna, öz bakım düzeyine, kıyafet bütünlüğüne, yüz ifadesine ve beden dili gibi gözlemlenebilir belirtilere odaklanır. Travma sonrası donakalma, bakımda belirgin azalma, dalgın ya da boş bakışlar gibi bulgular; akut stres, dissosiyatif çökmeler veya şiddetli kaygının erken göstergeleridir. Görünümün hızlı değerlendirilmesi, hasta hakkında ilk kritik izlenimlerin oluşmasını sağlar ve ileri değerlendirme için yönlendirici bir temel oluşturur (Sijbrandij et al., 2020). Behavior (Davranış) aşaması, motor aktivite, iletişim biçimi, duygudurum tepkileri ve çevreyle etkileşim düzeyinin incelendiğı bölümdür. Ajitasyon, saldırganlık, aşırı tetikte olma, huzursuzluk, panik davranışı veya tam tersine donukluk ve tepkisizlik gibi bulgular travmanın akut etkilerinin belirginleştii alanlardır. Bu bulgular sadece psikiyatrik durum hakkında değil, aynı zamanda hasta ve çevre güvenliği açısından da belirleyicidir. Acil servis literatürü, davranışsal bulguların doğru okunmasının yönlendirme ve risk yönetimi için hayati olduğunu vurgular (Figueroa et al., 2024). Cognition (Biliş/Mental Durum) basamağı, hastanın oryantasyonu, bilinç durumu, dikkat ve bellek işlevleri, düşünce içeriğı ve algı süreçlerinin kısa bir taramasını içerir. Travma sonrası erken dönemde bilinç bulanıklığı, derealizasyon/depersonalizasyon, dikkat azalması veya gerçeklik algısında bozulma gibi bilişsel değişiklikler sık gözlenir. Bilişsel değerlendirmenin hızlı yapılması; dissosiyatif belirtiler, akut stres bozukluğu bulguları, intihar düşüncesi ya da yönlendirme gerektiren ciddi bilişsel bozulmaları erken yakalamayı sağlar (Bryant et al., 2011; Brewin et al., 2010).

Bu üçlü sistem, acil serviste çalışan ekiplerin yüksek iş yükü ve sınırlı zaman içinde dahi hastanın psikiyatrik durumunu sistematik şekilde değerlendirmesine imkân tanır. Aynı zamanda ABC yaklaşımı hem gözleme dayalı değerlendirmeyi hem de etkin iletişim kurmayı temel aldığı için psikolojik ilk yardım prensipleriyle doğrudan örtüşen bir yapı sunmaktadır. Bu nedenle birçok travma ve afet kılavuzu, acil servis uygulamalarında kısa psikososyal tarama için ABC modelinin kullanılmasını önerir (Sijbrandij et al., 2020).

3.2. Kırmızı Bayraklar

Acil serviste afet sonrası başvuran bireylerin psikolojik durumunun hızlı değerlendirilmesinde en önemli adımlardan biri, kırmızı bayrak olarak tanımlanan yüksek risk göstergelerinin erken dönemde tanınmasıdır. Bu göstergeler; kişinin kendisi veya çevresi için güvenlik riski oluşturabilecek, hızla kötüleşebilen veya acil psikiyatrik müdahale gerektiren belirtileri kapsar. Afet sonrası başvuruların yoğun olduğu akut fazda bu bulguların gözden kaçırılması, ilerleyici dissosiyasyon, kontrol kaybı, şiddet davranışları veya intihar girişimleri gibi ciddi sonuçlara yol açabileceğinden, acil servis ekiplerinin bu belirtileri yapılandırılmış bir yaklaşımla taraması büyük önem taşır (Lotzin et al., 2023).

Afet sonrası başvuran bireylerde görülen ajitasyon ve kontrol edilemeyen motor davranışlar, acil psikolojik değerlendirmenin en dikkat edilmesi gereken kırmızı bayraklarından biridir. Bu davranışsal tepkiler; yoğun psikolojik yüklenme, artmış uyarılmışlık düzeyi, irritabilite ve bilişsel dağınıklığın erken göstergesi olabilir. Deprem gibi kitlesel travmalardan sağ kurtulan bireyler üzerinde yapılan bir sistematik derlemede, afetzedelerde belirgin ajitasyon, huzursuzluk, aşırı tetikte olma, irritabilite, motor koordinasyon bozulması ve zaman zaman saldırgan davranışların görülebildiği, bu belirtilerin hem

linik değerlendirmeyi zorlaştırdığı hem de güvenlik açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (Hong & Efferth, 2016). Bu nedenle ajitasyonun erken tanınması ve nedeninin psikiyatrik, nörolojik ya da medikal ayrımının hızlı yapılması klinik açıdan önceliklidir.

Bir diğer önemli kırmızı bayrak, bilişsel bozulmalar ve oryantasyon kaybıdır. Zaman-yer-kişi oryantasyonunda belirgin karışıklık, çevreyle bağlantıda kopma, olayın hatırlanmasında boşluklar ve gerçeklik algısında bozulma gibi belirtiler, ağır akut stres tepkisinin veya dissosiyatif çökmenin göstergesi olabilir. Afet sonrası psikolojik ilk yardım eğitimi alan ekipler üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, sağlık çalışanlarının dissosiyatif belirtileri hızlı fark ettiğinde klinik müdahale kalitesinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Peng et al., 2024). Bu bulgular, bilişsel bozulmaların acil serviste mutlaka sistematik olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Acil serviste taranması gereken bir diğer kırmızı bayrak grubu, intihar düşüncesi, kendine zarar verme eğilimi ve belirgin umutsuzluk ifadeleridir. Afet sonrası akut dönemde intihar riski; özellikle ciddi kayıp yaşayan, travmatik sahnelere maruz kalan veya sosyal desteği sınırlı olan bireylerde belirgin şekilde artabilir. Bu nedenle her hastada kısa bir düşünce içeriği sorgulaması yapılması; intihar planı, hazırlık davranışı, yoğun umutsuzluk veya ölüm düşüncesi gibi belirtilerin varlığının mutlaka kaydedilmesi önerilmektedir (Lotzin et al., 2023).

Son olarak, algı bozuklukları (halüsinasyonlar), konuşma tutarsızlığı, komutlara yanıtsızlık, çevreye yönelik şiddet eğilimi veya anlık davranışsal çökmeler acil psikiyatrik değerlendirmede mutlaka dikkate alınması gereken kırmızı bayraklardır. Bu belirtiler; akut psikoz, ağır dissosiyatif epizod ya da deliryum gibi hızla kötüleşebilen tablolara işaret edebilir. Psikolojik ilk yardım

eğitiminin değerlendirildiği çalışmalarda, bu tür davranışsal ve algısal bozulmaların erken fark edilmesinin hasta güvenliğini artırdığı ve psikiyatrik yönlendirmenin zamanında yapılmasını sağladığı bildirilmiştir (Peng et al., 2024).

Acil serviste kırmızı bayrakların tanınması yalnızca semptom düzeyinde değil, klinik risk eşikleri açısından da kritik öneme sahiptir. Ajitasyonun kontrol edilememesi, yönelim kaybının belirginleşmesi, gerçeklik algısında bozulma, intihar düşüncesi ya da ani davranışsal çözülme varlığında acil psikiyatri konsültasyonu zorunludur. Bu belirtiler eşlik ediyorsa, farmakolojik sedasyonun ne zaman gündeme alınacağı, fiziksel kısıtlama gerektiren durumların etik ve yasal sınırları ve hasta-çevre güvenliğinin aynı anda sağlanması klinik algoritmanın temel basamaklarını oluşturur. Bu nedenle davranış ve algı değişikliklerinin yapılandırılmış gözlemi, acil serviste risk yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır.

3.3. Kısa Psikolojik Değerlendirme

Afet sonrası acil servise başvuran bireylerin psikolojik durumlarının hızlı ve güvenilir değerlendirilmesi, klinik risklerin saptanması ile uygun yönlendirme sürecinin eş zamanlı yürütülmesini mümkün kılar. Bu nedenle kısa, uygulanabilir ve psikometrik geçerliliği yüksek tarama araçlarının kullanımı acil servis triyajında önemli bir rol oynar. Bu ölçekler; akut stres yanıtından travma sonrası stres belirtilerine, anksiyete ve depresyon bulgularından genel psikolojik sıkıntı düzeyine kadar geniş bir belirti kümesini hızlı biçimde tarayarak klinisyenin karar verme sürecini destekler (North & Pfefferbaum, 2013).

3.3.1. Acute Stress Disorder Scale (ASDS)

ASDS, travmatik olaydan sonraki ilk günlerde akut stres bozukluğuna işaret edebilecek erken semptomları değerlendirmek için geliştirilmiş kısa ve yapılandırılmış bir ölçektir. Dissosiyatif belirtiler, yeniden yaşantılama, kaçınma ve

artmış uyarılmışlık gibi semptom gruplarını sistematik bir biçimde değerlendirerek bireyin olay sonrası akut psikolojik tepkisini ortaya koyar. Bu yönüyle depresyon, sel veya patlama gibi ani ve yüksek etkili travmatik olaylardan hemen sonra yapılan psikolojik taramalarda sıkça tercih edilir. Acil servis bağlamında ASDS'nin en güçlü yönü, belirtilerin şiddetini hızlıca saptayarak ileri psikiyatrik müdahale gerektiren bireylerin erken tanınmasını sağlamasıdır. Ayrıca ASDS ile yüksek puan alan kişilerin ilerleyen haftalarda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) geliştirme riski daha yüksektir; bu nedenle ölçek aynı zamanda gelecekteki ruhsal morbidite için bir öngörü aracı olarak da işlev görür (Bryant et al., 2000).

3.3.2.Primary Care PTSD Screen for DSM-5 (PC-PTSD-5)

PC-PTSD-5, travma sonrası stres bozukluğunun hızlı biçimde taranması amacıyla geliştirilmiş beş maddelik bir ölçektir. Yeniden yaşantılama, kaçınma, artmış uyarılmışlık ve olumsuz duygu-biliş değişikliklerini kısa sorular halinde değerlendirdiği için özellikle zamanın kritik olduğu acil servis ve saha koşullarında etkili bir tarama aracıdır. Afet sonrası ilk haftalarda TSSB riskini belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sunar. Bu ölçeğin en önemli klinik avantajı, pozitif tarama sonucunun hızlı bir şekilde ileri değerlendirmeye yönlendirilmesinin mümkün olmasıdır. Afet gibi yüksek riskli ortamlarda geniş popülasyonun kısa sürede taranabilmesine izin verdiği için hem ruh sağlığı ekiplerine hem de acil sağlık çalışanlarına önemli bir operasyonel kolaylık sağlar (Prins et al., 2016).

3.3.3.Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) ve Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2)

GAD-7, yaygın anksiyete bozukluğuna ilişkin belirtileri değerlendiren kısa bir öz-bildirim ölçeğidir. Afet sonrası

bireylerde sık görülen huzursuzluk, yoğun kaygı, konsantrasyon güçlüğü ve kontrol edilemeyen endişe gibi semptomların taranmasında oldukça etkilidir. Ölçeğin güçlü psikometrik yapısı ve geniş çaplı doğrulama çalışmaları, farklı kültürel ve klinik gruplarda güvenilirliği ve geçerliliği desteklemektedir. Acil servislerde zaman kısıtı daha belirgin olduğunda ise GAD-2 adı verilen iki maddelik kısa formu tercih edilebilir. GAD-2'nin ilk basamak triyajda; GAD-7'nin ise daha kapsamlı psikolojik taramalarda kullanılması, afet sonrası çok aşamalı psikiyatrik değerlendirme modelleri için ideal bir yapı sunar (Löwe et al., 2008).

3.3.4. Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4)

PHQ-4, yalnızca dört maddeden oluşan ultra-kısa bir tarama aracıdır. Anksiyete ve depresyon belirtilerinin eş zamanlı değerlendirilmesine imkân tanır. Afet sonrası bireylerde sık görülen çökkünlük, içsel gerginlik, ilgi kaybı, çaresizlik hissi gibi duygu durum değişikliklerinin hızlıca belirlenmesine olanak sağlar. Bu özellikleri sayesinde PHQ-4, özellikle yüksek başvuru yoğunluğuna sahip acil servislerde klinisyenler için önemli bir pratiklik sunar. Ayrıca PHQ-4'ün toplam puanı psikolojik sıkıntının genel düzeyini yansıtırken, ölçeğin alt boyutları depresif ve anksiyöz belirtileri ayrı ayrı değerlendirmeye de olanak tanır. Afet sonrası ruhsal destek hizmetlerinin planlanmasında kısa, güvenilir ve çok yönlü bir araç olarak öne çıkar (Kroenke et al., 2009).

3.3.5. Kessler Psychological Distress Scale (K6)

K6, genel psikolojik sıkıntı düzeyini ölçen altı maddelik bir ölçek olup, afet sonrası toplum ruh sağlığını değerlendirmede en yaygın kullanılan araçlardan biridir. Geniş popülasyonlarda kullanım kolaylığı, hızlı uygulanabilirliği ve yüksek psikometrik geçerliliği sayesinde acil durumlarda ruhsal etkilenmenin toplumsal boyutunu anlamaya yardımcı olur. Acil servis

bağlamında K6, bireylerin genel psikolojik yüklenme düzeylerini belirlemede değerli bilgiler sunar. Ölçeğin düşük puan eşiği, özellikle afet gibi geniş ölçekli travmatik olaylarda daha fazla sayıda bireyin erken dönemde ruh sağlığı taramasına dahil edilmesini sağlar (Kessler et al., 2002).

3.3.6. Impact of Event Scale-Revised (IES-R)

IES-R, travmatik olayların duygusal etkilerini değerlendiren, yeniden yaşantılama, kaçınma ve hiper-uyarılmışlık gibi TSSB ile ilişkili semptomları ölçen kapsamlı fakat uygulanması kolay bir araçtır. Deprem, terör saldırısı, sel veya patlama gibi kitlesel travmalardan sonra travmatik stres yanıtının şiddetini ölçmede literatürde en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Acil servis ortamında IES-R, özellikle travmadan birkaç hafta sonra başvuran hastalarda semptomatolojinin evrimini belirlemek ve TSSB riskini saptamak için değerli bilgiler sağlar. Ölçeğin güçlü psikometrik yapısı ve çok sayıdaki kültürler arası doğrulama çalışması, afet sonrası ruh sağlığı değerlendirmelerinde standart bir araç olarak kullanılmasını destekler (Weiss & Marmar, 1997). Bu bölümde değinilen kısa psikolojik değerlendirme araçlarının klinik kullanım düzeyleri ve temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Afet Sonrası Acil Serviste Kullanılan Kısa Psikolojik Tarama Ölçekleri

Ölçek	Değerlendirdiği Alan	Madde Sayısı	Klinik Kullanım Düzeyi	Risk Yorumlaması
ASDS	Akut stres / akut stres bozukluğu belirtileri	19	İlk başvuru ve erken klinik değerlendirme	Yüksek puan TSSB gelişme riskinin artabileceğini gösterir.
PC-PTSD-5	Travma sonrası stres bozukluğu riski	5	Kısa süreli TSSB taraması	Pozitif sonuç ileri psikiyatrik değerlendirme gerektirir.
GAD-7 / GAD-2	Yaygın anksiyete düzeyi	7 / 2	GAD-2 triyaj; GAD-7 ayrıntılı belirti taraması	Anksiyete yoğunluğunu belirlemede kullanılır.
PHQ-4	Depresyon + anksiyete taraması	4	Ultra kısa ilk değerlendirme ve triyaj	Toplam puan genel psikolojik sıkıntı düzeyini yansıtır.
K6	Genel psikolojik distress	6	Geniş örneklem psikososyal tarama	Yüksek puan ruhsal yüklenmenin arttığını gösterir.
IES-R	Travmatik stres yanıtı (yeniden yaşantılama, kaçınma, uyarılmışlık)	22	Travma odaklı semptom değerlendirmesi	Yüksek puan travmatik stres yükünün klinik düzeye ulaştığını düşündürür.

4. ACİL SERVİSTE İLK YAKLAŞIM VE YÖNETİM

Acil servise afet sonrası başvuran bireylerde ilk yaklaşım, fiziksel stabilitenin hızla değerlendirilmesi ile psikolojik yüklenmenin erken tanınmasını aynı anda gerektiren bütüncül bir süreci ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü, afet mağdurlarının ilk karşılaşmasında güvenli bir çevrenin oluşturulması, temel yaşam bulgularının hızla değerlendirilmesi ve acil tıbbi durumların önceliklendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (World Health Organization, 2011). Başvurunun aciliyetini belirleyen organik etiyolojiler dışlandıktan sonra, bireyin psikolojik durumunun, davranış örüntülerinin ve uyarılmışlık düzeyinin sistematik biçimde değerlendirilmesi gereklidir. Bu aşamada yalnızca tıbbi değerlendirme değil, bireyin duygulanımı, bilişsel tutarlılığı ve

Çevresel stresörlere verdiği tepkiler de önemli bir bilgi kaynağıdır (North & Pfefferbaum, 2013). Acil servis ortamında gürültü, kalabalık, siren sesi, parlak ışık ve hızlı uyaran akışının azaltılması; bireyin tehdit algısını düşürerek ajitasyonun ilerlemesini engeller, değerlendirmenin sağlıklı yapılmasına olanak tanır.

İlk temasın niteliği, bireyin kriz sırasında algıladığı tehdit düzeyinin azalması ve duygusal düzeninin desteklenmesi açısından belirleyicidir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının sakin, yönlendirici ve güven veren bir yaklaşım sergilemesi önem taşır. Erken dönemde kullanılan bu destekleyici iletişim, bireyin kontrol duygusunu güçlendirmeye ve değerlendirme sürecine katılımını kolaylaştırmaya yardımcı olur. Literatürde afet sonrası ilk temasta kullanılan açık, sade ve güven verici bilgilendirmenin bireyin psikolojik yükünü azalttığı vurgulanmaktadır (te Brake, 2009).

Acil serviste psikososyal yönetimin temel basamaklarından biri de psikolojik ilk yardım (PFA) yaklaşımıdır. PFA, güvenliğin sağlanması, sakinleştirme, kişisel ihtiyaçların değerlendirilmesi, sosyal destek kaynaklarına erişimin kolaylaştırılması ve bireyin baş etme kapasitesinin desteklenmesi gibi öncelikleri içerir. IFRC'nin psikososyal destek kılavuzu, afet sonrası ilk dakikalarda bireyin temel ihtiyaçlarına yönelik bu yapılandırılmış yaklaşımın iyileşme sürecini güçlendirdiğini belirtmektedir (International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, 2021). Benzer şekilde SAMHSA'nın ilgili rehberi, bu ilkelerin acil servislerde kriz azaltma ve işlevselliğin yeniden kazanılması açısından etkili olduğunu ifade eder (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020). PFA'nın uygulanabilirliği ve kısa vadeli etkileri, güncel araştırmalarda da desteklenmektedir; tek oturumluk müdahalelerin dahi travma sonrası belirti

düzeylerini azaltabildiği gösterilmiştir (Figueroa, 2024; Shultz & Forbes, 2014).

Acil serviste ilk yaklaşımın bir diğer önemli bileşeni, psikolojik triyajın hızlı ve sistematik şekilde yapılmasıdır. Ajitasyon, yoğun panik, kontrolsüz motor davranışlar, dissosiyatif tepkiler veya kendine zarar verme düşünceleri erken değerlendirme sırasında dikkate alınması gereken kritik göstergelerdir. Bu tür belirtiler hem klinik yönetimi zorlaştırabilir hem de güvenlik açısından risk oluşturabilir (North & Pfefferbaum, 2013). The European Network for Traumatic Stress (TENTS) rehberi, psikososyal bakımın erken aşamasında bireyin ihtiyaç düzeyine uygun yönlendirme yapılmasının müdahalenin etkinliğini artırdığını vurgular (Bisson, 2010). Hafif ve orta düzey stres tepkilerinde kısa psikolojik tarama araçları kullanılabilir; ancak bu araçların klinik gözlemin yerini almadığı, yalnızca karar sürecine destek sağladığı unutulmamalıdır.

Tüm girişimlere rağmen bireyde şiddetli ajitasyon, kendine ya da çevreye zarar verme riski, gerçeklik algısında belirgin bozulma veya komutlara tamamen yanıtsızlık sürüyorsa farmakolojik sedasyon klinik gereklilik hâline gelebilir. Ancak farmakolojik müdahale, yalnızca sözel de-eskalasyon ve çevresel uyarı azaltma girişimlerinin yetersiz kaldığı, güvenlik riskinin sürdüğü klinik senaryolarda uygulanmalıdır. Fiziksel kısıtlama (restriksiyon) ise acil tıp pratiğinde etik ve yasal açıdan “son çare” müdahale olarak değerlendirilmelidir. Bu uygulama yalnızca yaşam veya çevre güvenliği tehdidi açıkça mevcutsa, hekim kararıyla, kayıt altına alınarak ve en kısa süreyle sınırlı kalacak şekilde uygulanmalıdır. Uygulama süresince solunum, dolaşım, pozisyonel asfiksi riski ve sedatif etkileşimler yakından izlenmelidir. Müdahale süresince hastanın onuru ve mahremiyeti gözetilmeli, amaç hiçbir koşulda cezalandırma ya da kontrol değil güvenlik stabilizasyonu olmalıdır (Roppolo et al., 2020).

Yönetimin son aşamasında bireyin takip ve yönlendirme gereksinimleri belirlenir. Fiziksel olarak stabil olan ancak duygusal açıdan belirgin sıkıntı yaşayan bireyler, sosyal hizmet birimlerine, psikososyal destek ekiplerine veya uygun ruh sağlığı hizmetlerine yönlendirilebilir (IFRC, 2021; SAMHSA, 2020). Buna karşılık ağır psikolojik belirtiler, tekrarlayan dissosiyatif epizodlar, belirgin işlevsellik kaybı, saldırganlık ya da kendine zarar riski olan durumlarda acil psikiyatri değerlendirmesi gerekli kabul edilir. Böylece acil serviste ilk yaklaşım; güvenliğin sağlanması, bütüncül değerlendirmenin yapılması, kriz azaltma tekniklerinin uygulanması ve bireyin uygun destek mekanizmalarına yönlendirilmesiyle tamamlanan çok boyutlu bir bakım modeline dönüşür.

5. AFET SONRASI ACİL ÇALIŞANLARININ PSİKOLOJİK YÜKÜ

Afet sonrasında sağlık çalışanları yoğun fiziksel taleplerin ve duygusal açıdan yıpratıcı durumların eşzamanlı baskısı altında çalışır. Uzun çalışma saatleri, artan iş yükü, kaynak yetersizliği, hızlı karar verme zorunluluğu ve hayatî risk taşıyan klinik durumların sürekliliği, çalışanların stres düzeyini belirgin biçimde yükseltir. Bunun yanı sıra, afet bölgesinde karşılaşılan ağır yaralanmalar, kayıp öyküleri, keder ve panik içindeki bireylerle kurulan sürekli temas, duygusal tükenmeyi hızlandıran önemli faktörler olarak değerlendirilmektedir.

Literatürde sağlık çalışanlarının afet sonrası süreçte yaşadığı psikolojik yükün, genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Özellikle travmatik sahnelere devamlı maruz kalma, belirsizlik ve kontrol kaybı hissi, stres yanıtlarını güçlendiren önemli değişkenler olarak öne çıkar (North & Pfefferbaum, 2013). Bu durum yalnızca akut stres belirtileriyle sınırlı değildir; tükenmişlik, uyku bozuklukları,

irritabilite, yoğun kaygı, performans düşüklüğü ve zaman zaman ikincil travmatizasyon da gözlenebilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı sağlık çalışanlarında afet sonrası kaygı, depresif semptomlar ve travma sonrası stres belirtilerinin beklenenden daha yüksek oranlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (Naushad et al., 2019).

Afet ortamında görev yapan ekiplerin önemli bir bölümünde, karar verme yükünün ağırlığı da psikolojik baskıyı artıran bir unsurdur. Sağlık çalışanlarının aynı anda hem kendi güvenlikleri hem de hastaların durumu için sorumluluk taşımaları; belirsiz, hızla değişen klinik koşullar; yoğun kalabalık ve kaynak kıtlığı gibi faktörler, bilişsel ve duygusal tükenmeye zemin hazırlar. Bu süreçte çalışanlar çoğu zaman uyku, beslenme, dinlenme gibi temel ihtiyaçlarına yeterince zaman ayıramadıklarından, stres tepkileri daha yoğun ve daha uzun süreli seyredebilmektedir (te Brake, 2009).

Afet sonrası sağlık çalışanlarının psikolojik yükünün azaltılmasında destekleyici liderlik, düzenli bilgilendirme, ekip içi iletişim ve erişilebilir psikososyal destek mekanizmaları önemli rol oynar. Psikolojik ilk yardım ilkelerinin yalnızca afetzedelere değil, sağlık çalışanlarına da uygulanması; kısa mola alanları oluşturulması, ekip rotasyonu; mümkünse görev sürelerinin sınırlandırılması ve çalışanların duygusal ihtiyaçlarının görünür kılınması, literatürde koruyucu faktörler arasında sayılmaktadır (IFRC, 2021; SAMHSA, 2020). Bu önlemler, çalışanların tükenmişlik riskini azaltmanın yanı sıra, afet müdahalesinin genel etkinliğini ve sürdürülebilirliğini de artırır.

Sonuç olarak, sağlık çalışanlarının afet sonrası süreçte maruz kaldığı psikolojik yük, sistemli olarak ele alınması gereken çok boyutlu bir sorundur. Bu nedenle afet yönetim planlarında yalnızca klinik müdahalelerin değil, çalışan refahını

güçlendirmeye yönelik politikaların da yer alması kritik önem taşır. Bu anlayış personelin sağlığını korurken, afet müdahalesinin de bütüncül ve etkili şekilde yürütülmesini sağlar.

6. SONUÇ

Afet sonrası acil serviste uygulanan psikolojik değerlendirme, akut belirtilerin yönetimi kadar uzun dönem ruhsal iyilik hâlinin korunması açısından da belirleyici bir işlev taşır. Doğru zamanda yapılan bütüncül bir yaklaşım; paniği yatıştırır, kaygıyı çözer, işlevselliği yeniden kazandırır ve iyileşmenin kapısını aralar. Bu süreçte kısa tarama araçları, psikolojik ilk yardım ve güven temelli iletişim, klinik kararın omurgasını oluşturur. Ancak unutulmamalıdır ki, afetin görünmeyen yükünü taşıyan sağlık çalışanlarının korunması da aynı derecede yaşamsaldır. Hem afetzedenin hem de müdahale edenin güçlendirildiği bir sistem, afet sonrası sağlık hizmetlerinin gerçek anlamda iyileştirici ve sürdürülebilir olmasını sağlar.

KAYNAKÇA

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Arı Kovancı, Y. (2024). Afet ve kırılğan gruplar. *Journal of Social Sciences Institute*, 12(1), 13–30.
<https://doi.org/10.53586/susbid.1474653>
- Baydın, A. (2016). Investigation of anxiety levels of patients with chest pain admitted to emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 15(4), 168–171.
<https://doi.org/10.1016/j.tjem.2015.06.002>
- Benjet, C., Bromet, E., Karam, E. G., Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Ruscio, A. M., ... Sampson, N. A. (2016). The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: Results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychological Medicine*, 46(2), 327–343.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>
- Bisson, J. I., Tavakoly, B., Witteveen, A. B., Ajdukovic, D., Jehel, L., Johansen, V. J., ... Olf, M. (2010). TENTS guidelines: Development of post-disaster psychosocial care guidelines through a Delphi process. *The British Journal of Psychiatry*, 196(1), 69–74.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066266>
- Brewin, C. R., Scragg, P., Robertson, M., Thompson, M., d'Ardenne, P., & Ehlers, A. (2008). Promoting mental health following the London bombings: A screen and treat approach. *Journal of Traumatic Stress*, 21(1), 3–8.
<https://doi.org/10.1002/jts.20310>
- Bryant, R. A., Friedman, M. J., Spiegel, D., Ursano, R., & McFarlane, A. C. (2011). A review of acute stress disorder

in DSM-5. *Depression and Anxiety*, 28(9), 802–817.
<https://doi.org/10.1002/da.20737>

Bryant, R. A., Moulds, M. L., & Guthrie, R. M. (2000). Acute stress disorder scale: A scale to measure dissociation, re-experiencing, avoidance, and arousal. *Psychological Assessment*, 12(1), 61–68. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.12.1.61>

D’Cruz, M., & Banerjee, D. (2020). “An invisible human rights crisis”: The marginalization of older adults during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*, 292, 113369. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113369>

Derrick, K., Green, T., & Wand, T. (2019). Assessing and responding to anxiety and panic in the emergency department. *Australasian Emergency Care*, 22(4), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.auec.2019.08.002>

Difede, J., Olden, M., & Cukor, J. (2014). Evidence-based treatment of post-traumatic stress disorder. *Annual Review of Medicine*, 65, 319–332. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051812-145438>

Ding, W., Zhang, Y., Wang, M. Z., & Wang, S. (2025). Post-pandemic mental health: Understanding the global psychological burden. *World Journal of Psychiatry*, 15(10), 109502. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i10.109502>

Figueroa, R. A., Cortés, P. F., Miller, C., Marín, H., Gillibrand, R., Hoeboer, C. M., & Olff, M. (2024). The effect of a single session of psychological first aid on ... *European Journal of Psychotraumatology*, 15(1), 2364443. <https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2364443>

Galea, S., Brewin, C. R., Gruber, M., Jones, R. T., King, D. W., King, L. A., ... Kessler, R. C. (2007). Exposure to

hurricane-related stressors and mental illness after Hurricane Katrina. *Archives of General Psychiatry*, 64(12), 1427–1434.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1427>

Hobfoll, S. E., Watson, P., Bell, C. C., Bryant, R. A., Friedman, M. J., Friedman, M., ... Ursano, R. J. (2007). Five essential elements of mass trauma intervention. *Psychiatry*, 70(4), 283–315.
<https://doi.org/10.1521/psyc.2007.70.4.283>

Hong, C., & Efferth, T. (2016). Systematic review on PTSD among survivors of the Wenchuan earthquake. *Trauma, Violence & Abuse*, 17(5), 542–561.
<https://doi.org/10.1177/1524838015585313>

International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. (2021). Psychosocial support in emergencies: Field operations guidance. IFRC Psychosocial Centre.

Isaac, F., Toukhsati, S. R., Di Benedetto, M., & Kennedy, G. A. (2021). Wildfires and sleep disturbances. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(19), 10152. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910152>

Kessler, R. C., Andrews, G., Colpe, L. J., Hiripi, E., Mroczek, D. K., Normand, S.-L., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2002). Screening scales for distress. *Psychological Medicine*, 32(6), 959–976.
<https://doi.org/10.1017/S0033291702006074>

Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care. *Annals of Internal Medicine*, 146(5), 317–325.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>

- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2009). PHQ-4. *Psychosomatics*, 50(6), 613–621. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.6.613>
- Lotzin, A., Franc de Pommereau, A., & Laskowsky, I. (2023). Brief interventions post-disaster. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(7), 5339. <https://doi.org/10.3390/ijerph20075339>
- Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., & Herzberg, P. Y. (2008). Validation of GAD-7. *Medical Care*, 46(3), 266–274. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318160d093>
- Naushad, V. A., Bierens, J. J., Nishan, K. P., Firjeeth, C. P., Mohammad, O. H., Maliyakkal, A. M., ... Schreiber, M. D. (2019). Mental health of medical responders. *Prehospital and Disaster Medicine*, 34(6), 632–643. <https://doi.org/10.1017/S1049023X19004874>
- Norris, F. H., Friedman, M. J., Watson, P. J., Byrne, C. M., Diaz, E., & Kaniasty, K. (2002). 60,000 disaster victims speak: Part I. *Psychiatry*, 65(3), 207–239.
- North, C. S., & Pfefferbaum, B. (2013). Mental health response to community disasters. *JAMA*, 310(5), 507–518. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.107799>
- Özen Karabulut, B., & Karabulut, A. E. (2025). Acil servislerde ilk temas... In Y. Gölcük (Ed.), *Sağlık bilimlerinde bütüncül perspektifler ve klinik süreçler*. Özgür Yayınları. <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub780.c3261>
- Peng, M., Xiao, T., Carter, B., & Shearer, J. (2024). PFA training in first responders. *BMJ Open*, 14(5), e078750. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078750>
- Prins, A., Bovin, M. J., Smolenski, D. J., Marx, B. P., Kimerling, R., Jenkins-Guarnieri, M. A., ... Tiet, Q. Q. (2016). PC-

PTSD-5 screening. *Journal of General Internal Medicine*, 31(10), 1206–1211. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3703-5>

Roppolo, L. P., Morris, D. W., Khan, F., Downs, R., Metzger, J., Carder, T., ... Wilson, M. P. (2020). Project BETA. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1(5), 898–907. <https://doi.org/10.1002/emp2.12138>

Shultz, J. M., & Forbes, D. (2014). Psychological first aid evidence. *Disaster Health*, 2(1), 3–12. <https://doi.org/10.4161/dish.26006>

Sijbrandij, M., Horn, R., Esliker, R., O'May, F., Reiffers, R., Ruttenberg, L., ... Ager, A. (2020). Psychological first aid training outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 484. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020484>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2020). *Disaster behavioral health response handbook*. U.S. Department of Health and Human Services.

te Brake, H., Dückers, M., de Vries, M., van Duin, D., Rooze, M., & Spreeuwenberg, C. (2009). Early psychosocial interventions. *Nursing & Health Sciences*, 11(4), 336–343. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2009.00491.x>

Weiss, D. S., & Marmar, C. R. (1997). The Impact of Event Scale—Revised. In J. P. Wilson & T. M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 399–411). Guilford Press.

World Health Organization. (2011). *Psychological first aid: Guide for field workers*. WHO Press.

ADOLESANLARDA YEME BOZUKLUKLARI

Hicran ALTIN

1. GİRİŞ

Adolesan dönem, çocukluk ile erişkinlik arasında yer alan; hızlı fiziksel büyümenin, hormonal değişimlerin, bilişsel olgunlaşmanın ve psikososyal dönüşümlerin aynı anda yaşandığı karmaşık bir gelişim süreci olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde bireyin benlik algısı, kimlik oluşumu ve toplumsal rollerle ilişkisi yeniden şekillenmekte; beden imajına yönelik farkındalık ve duyarlılık belirgin biçimde artmaktadır.

Yeme bozuklukları, bireyin besin alımı, beden ağırlığı ve şekline ilişkin algı ve davranışlarında bozulmaya yol açan, çok faktörlü bir etiyojiye sahip, ciddi sonuçlar doğurabilen ruhsal bozukluklar grubunu oluşturmaktadır. Anoreksiya nervosa, bulimia nervosa ve tıknırcasına yeme bozukluğu bu grupta en sık tanımlanan tablolardır. Bunun yanı sıra tanı ölçütlerini tam olarak karşılamayan ancak fiziksel ve psikolojik işlevsellik üzerinde olumsuz etkiler yaratan diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş yeme bozuklukları da önemli klinik sorunlar arasında yer almaktadır.

Ergenlik döneminde bu bozuklukların ortaya çıkma olasılığının artmasında biyolojik, psikolojik ve sosyal süreçlerin bir arada etkili olduğu bilinmektedir. Hızlı beden değişiklikleri, pubertal gelişimle birlikte oluşan kilo ve görünüm kaygıları, mükemmeliyetçi kişilik özellikleri, düşük benlik saygısı ve toplumsal güzellik standartlarına uyum baskısı bu süreçte rol oynamaktadır. Özellikle sosyal medya ve dijital platformlar aracılığıyla ideal beden imgelerinin sıkça vurgulanması, adolesanların yeme davranışları üzerinde güçlü bir psikososyal etki yaratmaktadır.

Yeme bozuklukları yalnızca bireyin fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda psikolojik iyilik hâlini, akademik başarısını ve sosyal ilişkilerini de olumsuz yönde etkileyebilen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Erken yaşta başlayan olguların yaşam boyu sürebilen komplikasyonlara, kalıcı büyüme ve gelişme sorunlarına, hormonal dengesizliklere ve psikiyatrik eş tanılara neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle adolesan dönemde erken tanı, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bütüncül yaklaşımla müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, adolesanlarda yeme bozukluklarının görülme sıklığında artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Özellikle ergen kızlarda risk daha yüksek olmakla birlikte, erkeklerde de kas kütleline odaklı yeme davranışları ve beden memnuniyetsizliğinin giderek arttığı bildirilmektedir. Türkiye’de gerçekleştirilen araştırmalarda, yeme bozukluğu riskinin medya kullanımı, aile ilişkileri, sosyoekonomik düzey ve okul ortamı gibi faktörlerle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu bölümde, adolesanlarda yeme bozukluklarının epidemiyolojik özellikleri, etiyolojik faktörleri, klinik seyirleri, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları kapsamlı biçimde incelenecek; erken tanı ve koruyucu sağlık hizmetlerinin önemi, sosyal pediatri bakış açısıyla değerlendirilecektir.

2. TARİHÇE VE KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Yeme bozukluklarına ilişkin ilk bilimsel tanımlamaların 19. yüzyılın sonlarında yapıldığı, “anorexia nervosa” teriminin ise ilk kez Sir William Gull ve Ernest-Charles Lasègue tarafından 1873 yılında kullanıldığı bildirilmektedir (Gull, 1873; Lasègue, 1873; Valente, 2016). Bu dönemde bozukluk, genellikle kadınlarda görülen bir irade zayıflığı ya da melankolik durum olarak değerlendirilmiştir. 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ise yeme bozukluklarının yalnızca davranışsal bir sapma olarak değil, bağımsız psikiyatrik bozukluklar grubuna dâhil edilmesi gerektiği yönünde bir anlayış gelişmiştir.

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan ilk tanı sistemlerinde, yani *Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı*’nın birinci ve ikinci baskılarında [*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I, 1952) ve (DSM-II, 1968)] sürümünde yeme bozukluklarına ayrı bir başlık altında yer verilmemiş, bu durumlar “psikonevrotik bozukluklar” veya “psikosomatik reaksiyonlar” kapsamında değerlendirilmiştir (American Psychiatric Association, 1952, 1968). Yeme bozuklukları, ilk kez DSM-III (1980) ile bağımsız bir tanı kategorisi hâline getirilmiş; bu sürümde anoreksiya nervosa ve bulimia nervosa ayrı bozukluklar olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 1980). DSM-IV sürümünde ise tıknırcasına yeme bozukluğu (BED: Binge Eating Disorder) kavramı ilk kez tanımlanmış, ancak o dönemde “daha fazla araştırma gerektiren bozukluk” kategorisi içinde yer almıştır (American Psychiatric Association, 1994).

Yeme bozukluklarının güncel tanı ölçütleri DSM-5 (2013) ile yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamada tıknırcasına yeme bozukluğu resmî tanı kategorisine dâhil edilmiş, ayrıca tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak klinik açıdan önem taşıyan olgular için Diğer Belirlenmiş Yeme ve Yeme Davranışı Bozukluğu (OSFED) ile Belirlenmemiş Yeme ve Yeme Davranışı Bozukluğu (UFED) başlıkları eklenmiştir (American Psychiatric Association, 2013a).

Benzer biçimde, Dünya Sağlık Örgütü’nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-11) sisteminde de yeme bozuklukları, “Feeding or Eating Disorders” başlığı altında tanımlanmıştır (World Health Organization, 2022). Bu sınıflamada anoreksiya nervosa, bulimia nervosa ve tıknırcasına yeme bozukluğu ayrı kodlarla yer almış; pika ve ruminasyon bozukluğu ise daha çok çocukluk çağıyla ilişkilendirilmiştir. ICD-11 ile DSM-5 arasında temel yaklaşım benzerliği bulunmakta, ancak ICD-11’de tanımların klinik uygulamaya yönelik olarak daha kısa ve pratik tutulduğu görülmektedir.

Yeme bozukluklarının açıklanmasında son yıllarda biyopsikososyal model giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu model, genetik yatkınlık, nörobiyolojik süreçler, kişilik özellikleri, aile ilişkileri ve kültürel faktörlerin etkileşimi sonucu bozukluğun ortaya çıktığını öne

sürmektedir (Strober & Johnson, 2012). Adolesan dönem, söz konusu risk faktörlerinin yoğun biçimde bir arada bulunduğu gelişimsel bir evre olarak tanımlanabilir. Bu dönemde beden algısının yeni biçimlenmesi, sosyal onay arayışının artması ve duygusal dalgalanmaların sıklaşması, yeme davranışlarının bozulmasına zemin hazırlayabilmektedir (Ricciardelli & McCabe, 2001).

Araştırmalarda, yeme bozukluklarının genellikle 12 ile 18 yaş arasında başladığı, kız ergenlerde görülme sıklığının erkeklere göre yaklaşık 10 kat fazla olduğu bildirilmektedir (Zipfel et al., 2020). Bununla birlikte, son yıllarda erkek adolesanlarda da beden memnuniyetsizliği ve kas kütlesine odaklı yeme davranışlarında artış gözlenmektedir. Bu durum, yeme bozukluklarının yalnızca kadınlarda ortaya çıkan klinik tablolar olarak değerlendirilmesinin artık yetersiz kaldığını göstermektedir (Murray et al., 2017).

3. YEME BOZUKLUKLARININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Yeme bozuklukları; ince beden idealine aşırı önem atfedilmesi sonucunda gelişen beden memnuniyetsizliği ile ilişkili, işlevsiz bilişsel örüntüler ve anormal kilo kontrol davranışlarıyla seyreden, bireyin fiziksel ve psikiyatrik işlevselliğini olumsuz etkileyen ciddi psikiyatrik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (Weiselberg EC & Gonzalez M, 2011).

Yeme ve beslenme bozukluklarının DSM-5 Sınıflaması Çizelge 1’de gösterilmiştir (D. American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013).

Çizelge 1. Beslenme ve yeme bozuklukları DSM-5 Sınıflaması

Anoreksiya Nervosa (AN)
Bulimiya nervosa (BN)
Tıkınırcasına yeme bozukluğu
Kaçıngan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu
Ruminasyon Bozukluğu
Pika
Tanımlanmış diğer beslenme ve yeme bozuklukları
Tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu: Yeme bozukluklarının net bir kategoriye girmediği durumlar

3.1. Tanımlar

3.1.1. Anoreksiya nervosa

Anoreksiya nervosa, bedenin boyut ve şeklinin belirgin biçimde çarpıtılarak algılandığı ve aşırı zayıflığın sürekli olarak hedeflendiği bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. AN’nin kısıtlayıcı alttipinde aşırı diyet uygulamaları ve kompulsif egzersiz davranışlarının

yaygın olduğu, bireylerin kilo alımını önlemek amacıyla sürekli çaba gösterdikleri bildirilmektedir. Tıkınırcasına yeme-kusma alttipinde ise dönemsel olarak aşırı yeme ataklarının görüldüğü ve bunu takiben kusma ya da laksatif kullanımı yoluyla kilo alımının engellenmeye çalışıldığı belirtilmektedir. Her iki alt tipte de zayıf olma dürtüsünün son derece güçlü olduğu vurgulanmaktadır (Treasure, Duarte, & Schmidt, 2020).

Anoreksiya, iştahsızlık ya da yetersiz besin alımı ile karakterize edilen bir durum olarak tanımlanmakta olup, çoğunlukla depresyon, enfeksiyonlar, maligniteler veya ilaçların yan etkileri gibi çeşitli tıbbi ya da psikiyatrik durumlara ikincil bir belirti olarak ortaya çıkabilmektedir (Ranalli & Studen-Pavlovich, 2021).

Buna karşılık AN, yaşamı tehdit edebilecek potansiyele sahip, çok boyutlu ve karmaşık bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bu bozuklukta, bireylerin yoğun kilo alma korkusu ve bozulmuş beden algısı nedeniyle ciddi besin kısıtlamalarına başvurdıkları ya da aşırı kilo kaybına yönelik davranışlar sergiledikleri bildirilmektedir.

AN, kilo ve beden algısına yönelik belirgin kaygılar eşliğinde besin alımının ileri düzeyde sınırlandırılması ile diğer yeme bozukluklarından ayrılmaktadır. Bu süreçte bilişsel ve duygusal işlevlerde anlamlı bozulmaların ortaya çıkabildiği, malnütrisyon, belirgin kilo kaybı ve boşaltım davranışlarına bağlı olarak çok sayıda organ sisteminde tıbbi komplikasyonların gelişebildiği belirtilmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem başta olmak üzere çeşitli sistemlerde yaygın ve rahatsız edici semptomların gözlemlendiği vurgulanmaktadır (Treasure et al., 2020).

DSM-5 tanı ölçütlerine göre AN tanısının konulabilmesi için bireyin vücut ağırlığının minimal normal düzeyin altında olması ve beden ağırlığı ya da beden şekline ilişkin belirgin bir algı bozukluğunun bulunması gerekmektedir. Düşük vücut ağırlığına rağmen kilo alma korkusunun varlığı ve besin alımının ileri düzeyde kısıtlanması tanı kapsamında değerlendirilmektedir. DSM-5 ile yapılan güncellemeler doğrultusunda, düşük vücut ağırlığı için belirli bir yüzdelik sınır tanımlanmamış ve kilo alma korkusunun açık biçimde ifade edilmesi zorunlu olmaktan çıkarılmıştır. Ayrıca postmenarşal kadınlar için daha önce yer alan amenore ölçütü tanı kriterlerinden kaldırılarak, düzenli adet gören kadınların da AN tanısı alabilmesinin önü açılmıştır (Call, Walsh, & Attia, 2013).

AN'ye ilişkin DSM-5 tanı ölçütleri Çizelge 2'de sunulmuştur. Bu ölçütler, AN tanısının konulmasında klinik bir çerçeve oluşturmakta olup, tanı ve tedavi süreçlerinde bireyin fiziksel ve psikolojik sağlık durumunun bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013b)

Çizelge 2. Anoreksiya nervozanın tanı ölçütleri

A. Yaş, cinsiyet, gelişim düzeyi ve fiziksel sağlık durumu göz önünde bulundurularak bireyin alması gereken enerjinin sürekli biçimde kısıtlanması sonucunda, minimum kabul edilen vücut ağırlığının altına düşmesi. Çocuk ve ergenlerde bu durum, yaş ve boy uzunluğuna göre beklenen en düşük ağırlığın altında olma durumu ile tanımlanır.
B. Kilo alımı ya da şişmanlama olasılığına yönelik yoğun bir endişe bulunması ve bu durumu engellemeye yönelik sürekli davranışlar sergilenmesi, kişinin zaten düşük kiloda olmasına rağmen bu davranışların sürdürülmesine yol açmaktadır
C. Beden ağırlığı ya da şekliyle ilgili algının bozulması; bireyin öz değerini aşırı derecede vücut şekli veya kilosuna dayandırması ya da mevcut düşük kilosunun ciddiyetini kavramakta zorlanması
Alt tiplerinin belirlenmesi Kısıtlayıcı Tip (ICD-10-CM: F50.01): Son üç ay içinde, bireyde tıkinırcasına yeme veya telafi edici boşaltım davranışları (örneğin, kendini kusturma, laksatif veya diüretik kullanımı gibi) gözlemlenmemektedir. Bu alt tipte kilo kaybı genellikle sıkı diyet uygulamaları, uzun süreli açlık veya aşırı fiziksel aktivite yoluyla sağlanmaktadır. Tıkinırcasına yeme/Boşaltıcı tip (ICD-10-CM kodu F50.02): Son üç ay içerisinde kişide tekrarlayıcı tıkinırcasına yeme epizodları veya kusma, laksatif ya da diüretik gibi boşaltım davranışları gözlemlenmektedir. Son üç ay içinde birey, tıkinırcasına yeme veya boşaltıcı davranışlar sergilemiştir.
Şiddet Derecesi: Anoreksiya nervozanın şiddet düzeyi, yetişkin bireylerde mevcut Vücut Kitle İndeksi (VKİ), çocuk ve ergenlerde ise yaş ve cinsiyete göre hesaplanan VKİ yüzdeleri temel alınarak belirlenmektedir. Bu sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü'nün zayıflık düzeylerine ilişkin tanımlamaları doğrultusunda yapılmaktadır. Bununla birlikte, klinik belirtilerin ağırlığı, işlevsellikteki azalma ve bireyin profesyonel desteğe olan gereksinimi gibi faktörlere bağlı olarak şiddet derecesi yukarı yönlü yeniden değerlendirilebilir. Hafif: VKİ ≥ 17 kg/m ² Orta: VKİ 16–16,99 kg/m ² Ağır: VKİ 15–15,99 kg/m ² Aşırı: VKİ < 15 kg/m ²

3.1.2. Bulimia nervoza

Bulimia nervoza, kısa zaman dilimleri içinde kontrolsüz biçimde aşırı miktarda besin alımının gerçekleştiği ataklarla seyreden ve bu atakları takiben kilo alımını önlemeye yönelik telafi edici davranışların ortaya çıktığı bir yeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda kusma, laksatif kullanımı, aşırı egzersiz yapma veya uzun süreli aç kalma gibi davranışların sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Bozuklukta, bireylerde belirgin kilo alma korkusunun eşlik ettiği vurgulanmaktadır.

DSM-5'e göre BN'ye ilişkin tanı ölçütleri Çizelge 3'te sunulmuştur. Söz konusu ölçütlerin, BN tanısının doğru biçimde konulmasına katkı sağladığı ve tedavi sürecinde

bireylerin klinik durumlarının izlenmesi ve değerlendirilmesinde yol gösterici nitelik taşıdığı belirtilmektedir (American Psychiatric Association, 2013c).

Çizelge 3. Bulimiya nervozanın tanı ölçütleri

A. Bireyin yineleyici şekilde tıknırcasına yeme atakları yaşaması. Bu ataklar aşağıdaki iki temel özelliklerle tanımlanır: 1. Belirli bir zaman aralığında (örneğin yaklaşık iki saat içinde), benzer koşullarda bulunan çoğu kişinin yiyeceğinden açık biçimde daha fazla miktarda besin tüketme. 2. Yeme sürecinde kontrolün kaybedildiğine dair bir hissin bulunması (örneğin, yemeyi durduramama veya tüketilen miktar ve içerik üzerinde kontrol sağlayamama). B. Kilo alımını önlemek amacıyla, tekrar eden ve uygun olmayan telafi edici davranışların ortaya çıkması. Bu davranışlar arasında kendi kendini kusturma, laksatif ya da diüretik gibi ilaçların kötüye kullanımı, uzun süreli aç kalma veya aşırı düzeyde fiziksel egzersiz yapma yer alabilir. C. Tıknırcasına yeme davranışı ve buna eşlik eden telafi edici eylemler, en az üç ay süreyle haftada bir veya daha sık olacak şekilde görülür. D. Bireyin kendilik değerlendirmesi, vücut şekli ve kilosuna aşırı derecede bağlıdır. E. Bu durum, anoreksiya nervoza dönemlerinde ortaya çıkan bir davranış örüntüsü değildir.
Şiddet Dereceleri Bozukluğun şiddeti, uygunsuz telafi edici davranışların haftalık sıklığına göre sınıflandırılmaktadır: Hafif: Haftada ortalama 1–3 kez Orta: Haftada ortalama 4–7 kez Ağır: Haftada ortalama 8–13 kez Aşırı: Haftada 14 ya da daha fazla kez telafi davranışı gösterilmesi

3.1.3. Tıknırcasına yeme bozukluğu

Aşırı yeme ataklarının düzenli olarak telafi edici davranışlar (kusma, laksatif kullanımı gibi) ile izlenmemesiyle karakterize edilen bu bozukluk, DSM-5'te ayrı bir tanı kategorisi altında sınıflandırılmıştır. Obezite ile çeşitli ortak özellikler taşıdığı belirtilen bu klinik tablo, özellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ortaya çıktığında hastalığın seyrinin olumsuz yönde ilerlemesini önlemek amacıyla erken tanı ve uygun müdahale gerektiren ciddi bir durum olarak değerlendirilmektedir (Treasure et al., 2020).

3.1.4. Kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu (KKYAB-ARFID)

Kaçınan/Kısıtlayıcı Yiyecek Alım Bozukluğu, bireylerin besin tüketimini görünüm, renk, koku, tat ve doku gibi öznel özelliklere göre sınırlandırmalarıyla karakterize edilen bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca yeme davranışının boğulma, öğürme veya kusma gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği korkuların ya da beslenmeye yönelik belirgin bir ilgi

azalmasının eşlik edebildiği bildirilmektedir. Bu bozuklukta, beden imgesi, kilo ya da vücut şekline ilişkin kaygı bulunmamasına rağmen, klinik açıdan anlamlı kilo kaybı, beslenme yetersizlikleri ve sosyal etkileşimlerde belirgin güçlüklerin ortaya çıkabildiği belirtilmektedir. DSM-5'e göre Kaçınan/Kısıtlayıcı Yiyecek Alım Bozukluğuna ilişkin tanı ölçütleri Çizelge 4'te sunulmuştur (Treasure et al., 2020).

Çizelge 4. Kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğunun tanı ölçütleri

A. Bireyin uygun düzeyde enerji ve/veya besin alımını sürdürmemesiyle karakterize olan bir yeme veya beslenme bozukluğunun varlığı söz konusudur. Bu durum, aşağıdaki belirtilerden biri ya da daha fazlası ile kendini gösterebilir: 1. Yaşa ve gelişim düzeyine göre beklenen kilo alımının gerçekleşmemesi veya mevcut kilo kaybı; çocuklarda büyüme hızında gerileme. 2. Klinik olarak anlamlı düzeyde beslenme eksikliği. 3. Enteral beslenmeye ya da oral takviye ürünlerine bağımlılık durumu. 4. Günlük yaşamda ve sosyal işlevsellikte belirgin düzeyde bozulma.
B. Bu yeme davranışı bozukluğu, gıdaya erişimin sınırlı olmasından ya da kültürel açıdan kabul gören bir alışkanlıktan kaynaklanıyor olarak değerlendirilemez
C. Ortaya çıkan bu yeme davranışının yalnızca anoreksiya nervoza veya bulimia nervoza gibi başka bir yeme bozukluğu sırasında gözlenmemesi ve bireyin vücut ağırlığı ya da şekliyle ilgili çarpıtılmış bir algıya sahip olmaması beklenir. Ayrıca bu davranış örüntüsünün, doğrudan bir tıbbi hastalığın sonucu ya da başka bir ruhsal bozukluğun bir parçası olarak değerlendirilmemesi önemlidir. Eğer bu belirtiler başka bir klinik durumla ilişkili şekilde ortaya çıkıyorsa, bozukluk klinik anlamda belirgin bir müdahale gerektirecek düzeyde olmalıdır. Durum Belirtilmesi – Remisyon: Birey daha önce kaçınan/kısıtlayıcı yiyecek alım bozukluğu tanı kriterlerini karşılamışsa ancak bu kriterler belirli bir süre boyunca artık gözlenmiyorsa, bozukluğun remisyon döneminde olduğu

3.1.5. Pika

Besleyici değeri bulunmayan ya da gıda niteliği taşımayan maddelerin, en az bir ay süreyle yineleyici biçimde ağız yoluyla alınmasıyla karakterize edilen bir yeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu davranışın ortaya çıkışında, çoğunlukla maddenin tadına yönelik ilgi, merak duygusu, can sıkıntısı ya da psikolojik stres gibi çeşitli etmenlerin etkili olduğu belirtilmektedir (Treasure et al., 2020).

3.1.6. Ruminasyon bozukluğu

Yemek alımını takiben bulantı, istemsiz öğürme ya da tikslenme eşlik etmeksizin besinlerin tekrar ağıza getirilmesiyle karakterize edilen bir yeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.

4. EPİDEMİYOLOJİ

Yeme bozukluklarının epidemiyolojisine ilişkin yapılan araştırmalar, prevalans oranlarının incelenen örneklem ve kullanılan tanı ölçütlerine göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. 1994–2013 yılları arasında yayımlanan çalışmaların sistematik bir derlemesinde, yaşam boyu yeme bozukluğu prevalansının kadınlarda %1–22,7, erkeklerde ise %0,3–0,6 arasında değiştiği bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 13–18 yaş aralığında yer alan 10.000’den fazla ergenin dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışmada, anoreksiya nervoza, bulimia nervoza ve tıknırcasına yeme bozukluğu prevalansları sırasıyla %0,3, %0,9 ve %1,6 olarak saptanmıştır. Tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan olgularda ise anoreksiya benzeri davranışların %0,8, tıknırcasına yeme davranışlarının ise %2,5 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Bu bozuklukların ortalama başlangıç yaşının 12,5 olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, yeme bozukluklarının erken yaşlarda başlayabildiğini ve ergenlik döneminde önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Hornberger, Lane, & Committee On, 2021).

Yeme bozuklukları, özellikle ergenlik ve genç yetişkinlik dönemlerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. DSM-5 sınıflandırması temel alınarak yapılan toplum temelli çalışmalar, bu bozuklukların küresel ölçekte yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde genç kadınlarda yaşam boyu herhangi bir yeme bozukluğu görülme oranı %5,5 ile %17,9 arasında değişirken, genç erkeklerde bu oran %0,6 ile %2,4 arasında bildirilmiştir. Kadınlarda anoreksiya nervozanın yaşam boyu prevalansı %0,8–6,3, bulimia nervozanın %0,8–2,6, tıknırcasına yeme bozukluğunun ise %0,6–6,1 arasında değişmektedir. Erkeklerde bu oranlar sırasıyla %0,1–0,3, %0,1,0.2 ve %0,3–0,7 düzeyindedir. Ayrıca, DSM-5’te tanımlanan “diğer belirtilmiş beslenme veya yeme bozuklukları’nın (OSFED) kadınlarda %0,6–11.5, erkeklerde ise %0,2–0,3 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle cinsiyet ve cinsel kimlik çeşitliliği gösteren bireylerde yeme bozukluklarının görülme sıklığının anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır. Güncel bulgular, yeme bozukluklarının yalnızca Batı toplumlarıyla sınırlı olmadığını, Doğu Avrupa, Asya ve Latin Amerika gibi farklı coğrafyalarda da önemli düzeyde görüldüğünü göstermektedir. Örneğin, Doğu Avrupa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada yeme bozukluğu prevalansı Ukrayna’da %37, Macaristan’da %22 ve Polonya’da %20 olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Malezya’da katılımcıların yarısından fazlası, Singapur’da ise %43’ü yeme bozukluğu açısından riskli grupta yer almıştır. COVID-19 pandemisi sonrasında yeme bozukluğu sıklığında anlamlı bir artış gözlenmiş; özellikle ergen kızlarda anoreksiya nervoza tanılarında ve hastaneye yatış oranlarında belirgin yükselmeler bildirilmiştir. Bu veriler, yeme bozukluklarının dünya genelinde sanılandan daha yaygın olduğunu, pandeminin bu eğilimi hızlandırdığını ve erken tanı, izlem ile önleyici stratejilere olan gereksinimin arttığını ortaya koymaktadır (Silén et al., 2020).

Jaruga-Sękowska ve arkadaşlarının Polonya’da yürüttüğü 2025 tarihli çalışmada, 16–25 yaş aralığındaki bireylerde yeme bozukluğu prevalansı yaklaşık %47 olarak bildirilmiştir. En yüksek risk oranı lise öğrencilerinde saptanmış (%56,6) ve erkek lise öğrencilerinde bu oran %64’e kadar yükselmiştir. Bulgular, yeme bozukluklarının yalnızca kadınlarla sınırlı

olmadığını, erkeklerde de artan bir eğilim gösterdiğini ortaya koymaktadır (Jaruga-Sekowska, Staskiewicz-Bartecka, & Wozniak-Holecka, 2025).

Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre, üniversite öğrencileri arasında ekran temelli yeme bozukluğu belirtilerinin yaygın olduğu bildirilmiştir. Toplam 105 çalışma ve 145.629 katılımcı verilerinin değerlendirildiği analizde, SBDE prevalansı yaklaşık %19,7 olarak saptanmıştır. Bayesyen meta-analiz bulguları bu sonucu desteklemiş ve prevalansın yaklaşık %24–25 düzeyinde olduğu belirtilmiştir. Bu oran, üniversite öğrencilerinin yaklaşık dörtte birinde yeme bozukluğu belirtilerinin bulunduğunu göstermektedir. Öğrencilerin öğrenim gördüğü ülkenin Batı ya da Batı dışı olması prevalans üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmazken, beden kitle indeksinin ve kadın oranının artmasıyla yeme bozukluğu belirtilerinin de daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Alhaj et al., 2022).

Yeme bozukluklarının yalnızca beyaz, varlıklı ve kadın ergenlerle sınırlı olduğu yönündeki yanlış inanış zamanla değişmiştir. Güncel veriler, bu bozuklukların tüm etnik ve sosyoekonomik gruplarda, erkeklerde ve hatta preadolesan çocuklarda da görüldüğünü ortaya koymaktadır (Hornberger et al., 2021).

Cinsiyet farklılıklarının yeme bozukluklarının epidemiyolojisinde ve klinik seyrinde belirleyici bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yeme bozukluklarının yalnızca kadınlarda değil, erkeklerde de görüldüğü bilinmekle birlikte, kadın ve erkekler arasındaki fenotipik farklılıkların tanı ölçütlerinde yeterince dikkate alınmaması erkek olgularda erken tanı konulmasını ve uygun tedaviye ulaşımı güçleştirmektedir. Bu durum, erkeklerde hastalığın tanınma oranının düşük kalmasına ve genellikle ileri evrelerde sağlık hizmetine başvuruya neden olmaktadır. Erkekler genellikle katı diyet uygulamaları, aşırı egzersiz yapma eğilimi ve kas kütlesini artırmaya yönelik davranışlarla hastalığı gizleme eğilimindedir. Kaslı vücut idealine yönelik toplumsal baskılar, “kas dismorfisi” veya “bigoreksi” gibi bozukluklarla birlikte seyreden klinik tabloların oluşmasına neden olmaktadır. Kadınlara kıyasla erkeklerde kusma, diüretik veya laksatif kullanımının daha az, telafi edici davranış olarak egzersiz veya açlık uygulamalarının ise daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu farklı davranış biçimleri, erkeklerde yeme bozukluklarının ciddiyetinin klinisyenler tarafından gözden kaçmasına ve tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Ayrıca, yeme bozukluklarının çoğunlukla kadınlara özgü bir hastalık olarak görülmesi, erkeklerde hem hastalıkla ilişkili damgalanmayı hem de yardım arayışındaki gecikmeyi artırmaktadır. Cinsiyete özgü genetik ve hormonal faktörlerin de bu süreçte rol oynadığı, özellikle ergenlik sonrası dönemde kadınlarda riskin belirginleştiği, erkeklerde ise kas yapısına ve vücut görünümüne ilişkin toplumsal beklentilerin yeme davranışlarını şekillendirdiği bildirilmektedir. Bu bulgular, yeme bozukluklarının cinsiyete özgü klinik özelliklerinin tanınmasının ve erkek olgulara yönelik erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının güçlendirilmesinin gerekliliğine işaret etmektedir (Capuano et al., 2025).

Türkiye’de geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, farklı yaş gruplarında yürütülen araştırmalar önemli ipuçları vermektedir. Üniversite öğrencileri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, yeme bozukluğu riskinin cinsiyet açısından anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmaya %56,5’i kadın olmak üzere toplam 331 gönüllü üniversite öğrencisi dahil edilmiştir. Bulgular, erkek öğrencilerde yeme bozukluğu riskinin %33,3, kadın

öğrencilerde %47,6 ve genel olarak %41,4 düzeyinde olduğunu ortaya koymuştur. Kadın öğrencilerde yeme bozukluğu görülme olasılığının erkeklere kıyasla yaklaşık 3,3 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, Türkiye’de üniversite öğrencileri arasında yeme bozukluğu riskinin dikkate değer düzeyde olduğunu tespit edilmiştir (Kabakus Aykut & Bilici, 2022).

5. ETİYOLOJİ

Yeme bozukluklarının etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, biyolojik, psikolojik, davranışsal ve sosyo-çevresel etmenlerin karmaşık bir etkileşim içinde bu sürece katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Bakalar, Shank, Vannucci, Radin, & Tanofsky-Kraff, 2015; Barakat et al., 2023).

Bu bozuklukların, yatkınlık oluşturan etmenlerin risk artırıcı etkisi ile ergenlik dönemine özgü gelişimsel süreçlerin tetikleyici rolünün birleşmesi sonucunda, karmaşık bir süreç içinde kalıcı hâle gelebileceği öne sürülmektedir (Taylor B. Starr & Kreipe, 2023).

Biyolojik etmenler arasında genetik, fizyolojik ve nörobiyolojik unsurların yer aldığı bildirilmektedir. Yeme bozukluğu öyküsü bulunan ebeveynlere sahip bireylerde, böyle bir öyküsü olmayan ebeveynlere sahip bireylere kıyasla yeme bozukluğu insidansının yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Barakat et al., 2023).

Aile öyküsü bulunan bireylerde, aile öyküsü olmayan bireylere kıyasla anoreksiya nervoza geliştirme olasılığının yaklaşık 11 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Bould et al., 2015).

Yeme bozuklukları ile diğer psikiyatrik bozukluklar arasında genetik ilişkilerin bulunduğu ve bu ilişkilerin tanı türüne göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu kapsamda, bulimia nervoza ve tıknırcasına yeme bozukluğunun dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile güçlü genetik korelasyonlar gösterdiği, anoreksiya nervozanın ise obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Barakat et al., 2023; Yao et al., 2019; Zhang, Wang, Li, & Wu, 2021).

Ebeveynlerde gözlenen mükemmeliyetçilik ve düşük özsaygı gibi psikopatolojik eğilimlerin, çocuklarda yeme bozukluğu gelişme riskini artıran etmenler arasında yer aldığı bildirilmektedir. Özellikle annelerinde yeme bozukluğu öyküsü bulunan çocuklarda, erken yaşlardan itibaren duygusal yeme davranışlarının daha sık görüldüğü ve bilişsel işlevlerde güçlükler yaşanabildiği saptanmıştır (de Barse et al., 2015).

Annenin yüksek vücut kitle indeksine sahip olması ve ebeveyn ilgisinin düşük düzeyde bulunmasının, özellikle tıknırcasına yeme bozukluğu ve bulimia nervoza gibi yeme

bozuklukları açısından risk artırıcı faktörler arasında yer aldığı bildirilmektedir (Barakat et al., 2023; Larsen et al., 2017).

Ebeveynlerin yeme davranışları ve besinlere yönelik tutumlarının, çocuklarda yeme bozukluğu gelişme riskini artıran etmenler arasında yer aldığı bildirilmektedir (Watson et al., 2019).

Bu risklerin, ebeveynlerin çocuklarla besin tüketimi ve vücut ağırlığına ilişkin olumsuz iletişim kurmaları durumunda arttığı; buna karşılık düzenli aile öğünlerinin ve sağlıklı beslenmeye yönelik destekleyici iletişimin koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmektedir (Barakat et al., 2023; Berge et al., 2013).

Çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimler, aile içi işlev bozuklukları ve travmatik yaşantıların (ihmal, duygusal ya da cinsel istismar gibi), yeme bozukluklarının özellikle tıknırcasına yeme/çıkarma tipi bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Araştırmalarda, birden fazla stresli yaşam olayına maruziyetin ve dış görünüşe yönelik eleştirilerin bulimia nervozanın başlangıcında etkili olduğu ortaya konmuştur (Gonçalves, Machado, Martins, & Machado, 2014):

Yeme bozuklukları ile kişilik bozukluklarının birlikte görülmesinin sık olduğu, en yaygın komorbiditelerin ise duygudurum ve anksiyete bozuklukları olduğu bildirilmektedir. Çocukluk döneminde tanı alan anksiyete bozukluklarının, ileri yaşlarda yeme bozukluğu gelişimini tetikleyebildiği ve bu ilişkinin güçlü kanıtlarla desteklendiği belirtilmektedir (Degortes, Zanetti, Tenconi, Santonastaso, & Favaro, 2014).

Ayrıca travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi diğer psikiyatrik bozuklukların da yeme bozukluğu gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir (Nazar et al., 2016)

Aşırı fiziksel aktivitenin yeme bozukluğu gelişme riskini artırdığı, yoğun egzersiz yapan bireylerde yeme bozukluğu tanısı alma olasılığının yaklaşık 2,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca balerinler gibi estetik ve kilo odaklı performans gerektiren dans disiplinleriyle uğraşan bireylerde anoreksiya nervoza riskinin genel popülasyona kıyasla yaklaşık üç kat arttığı saptanmıştır (Arcelus, Witcomb, & Mitchell, 2014; Kostrzewa, Eijkemans, & Kas, 2013).

6. KLİNİK BULGULAR VE KOMPLİKASYONLAR

Kaçıngan/kısıtlayıcı yiyecek alım bozukluğu dışındaki yeme bozukluklarında, vücut boyutu, şekli ya da belirli beden bölgelerinin (örneğin karın, uyluklar) olduğundan daha büyük algılanmasının temel bir özellik olduğu bildirilmektedir. Bu algısal çarpıtmanın, kilo kaybını sağlama amacıyla (anoreksiya nervoza) ya da kilo alımını engellemeye yönelik olarak (bulimia nervoza) kasıtlı kilo kontrol davranışlarının benimsenmesine yol açtığı belirtilmektedir. Yeme bozukluklarında gözlenen yeme örüntüleri ve kilo kontrol uygulamalarının, enerji alımı ve harcaması açısından geniş bir dağılıma neden olduğu; bunun sonucunda anoreksiya nervozada belirgin kilo kaybindan, bulimia nervozada ise normal ya da hafif artmış vücut ağırlığında

dalgalanmalara kadar uzanan geniş bir ağırlık aralığının ortaya çıkabildiği ifade edilmektedir. Bu kapsamda yeme davranışları ve kilo kontrolüne ilişkin alışkanlıkların ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin, klinik yaklaşımda önemli bir ilk adımı oluşturduğu vurgulanmaktadır (Taylor B. Starr & Kreipe, 2023).

Aşırı kilo kaybı ile ilişkili semptomların (yorgunluk, üşüme, enerji azalması, ortostatik hipotansiyon ve konsantrasyon güçlüğü gibi), fizik muayenede saptanan bulgularla (hipotermi, akrosiyanoz, yavaş kapiller dolum, kas kütlesinde azalma, bradikardi ve ortostatik hipotansiyon) birlikte değerlendirilmesi tanı sürecinde yol gösterici olmaktadır. Yeme bozukluğu bulunan çocuk ve ergenlerde gözlenebilen fizik muayene bulguları Çizelge 5'te özetlenmiştir (Taylor B. Starr & Kreipe, 2023; Treasure et al., 2020).

Çizelge 5. Yeme bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde fizik muayene bulguları (Rosen & American Academy of Pediatrics Committee on, 2010)

Yetersiz Enerji Alımı veya Malnütrisyon ile İlişkili Özellikler: Büyüme eğrisinden sapma: Boy, kilo ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) grafiklerinde önceki büyüme eğrisinden sapma Düşük dinlenme kalp hızı veya düşük kan basıncı Ortostatik değişiklik: Kalp hızında >20 atım/dakika artış veya kan basıncında >10 mmHg azalma Hipotermi Duygusal durum: Düz veya kaygılı görünüm Solgunluk, kuru sarımsı cilt; karotenemi (özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında) Kaşeksi: Yüzde doku kaybı, azalmış deri altı yağ dokusu, kas kütlesi azalması Donuk, ince saçlar veya lanugo (ince vücut tüyleri) Kalp üfürümü (özellikle mitral kapak prolapsusu), soğuk ekstremiteler, akrosiyanoz, zayıf dolaşım Sol alt kadranda dışkı birikimi Gecikmiş veya kesintiye uğramış ergenlik gelişimi Küçük meme dokusu, vajinal kuruluk Küçük testisler
Arındırma (Purging) ile İlişkili Özellikler: Ortostatik değişiklik: Kalp hızında >20 atım/dakika artış veya kan basıncında >10 mmHg azalma Açısal stomatit, damak çizikleri, diş minesinde erozyon Russell işareti (kendi kendine kusma nedeniyle parmak eklemlerinde aşınma veya nasır) Tükürük bezi büyümesi (parotis ve submandibular bezler) Epigastrik hassasiyet Omurga üzerinde çürükler veya aşınmalar (aşırı egzersiz veya mekik çekmeye bağlı)
Aşırı Enerji Alımı ile İlişkili Özellikler: Büyüme eğrisinden sapma: Boy, kilo ve VKİ grafiklerinde önceki büyüme eğrisinden sapma Obezite Yüksek kan basıncı veya hipertansiyon Acanthosis nigricans, akne, hirsutizm Hepatomegali Erken ergenlik Kas-iskelet sistemi ağrısı

Yeme bozukluklarına bağlı komplikasyonlar Çizelge 6'da özetlenmiştir.

Çizelge 6. Yeme bozukluklarına bağlı komplikasyonlar

Yeme kısıtlaması ya da ciddi kilo kaybına bağlı olarak gelişebilecek medikal komplikasyonlar, çoklu organ sistemlerini etkileyen çeşitli bozuklukları kapsamaktadır. En sık karşılaşılan sorunlar arasında dehidrasyon ve elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hiponatremi) yer almaktadır. Ayrıca, duygudurum bozuklukları (depresyon, anksiyete) ve obsesif-kompulsif belirtiler sık görülmektedir. Nörolojik düzeyde serebral kortikal atrofi, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve nöbet gelişimi bildirilmiştir.

Kardiyovasküler sistem bulguları arasında kalp kası kitlesinde azalma, sağ eksen sapması, düşük voltaj, aritmi, iletim bozuklukları, mitral kapak prolapsusu, perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği ve ödem sayılabilir.

Gastrointestinal sistem açısından mide boşalmasının gecikmesi, intestinal motilite yavaşlaması, kabızlık, superior mezenterik arter sendromu, pankreatit, transaminaz yükselmeleri ve hiperkolesterolemi gibi sorunlar gelişebilir.

Endokrin ve metabolik bozukluklar kapsamında büyüme geriliği, hipogonadotropik hipogonadizm, amenore, testiküler atrofi, libido kaybı, hasta ötiroid sendromu, glukoz regülasyonunda bozulma (hipoglisemi/hiperglisemi), hiperkolesterolemi ve kemik mineral yoğunluğunda azalma yer almaktadır. Hematolojik sistemde lökopeni, anemi, trombositopeni, yüksek ferritin ve düşük eritrosit sedimentasyon hızı gözlemlenebilir.

Kusma davranışı sonucunda gelişebilecek komplikasyonlar arasında elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokloremi), metabolik alkaloz, diş minesinde erozyon, gastroözofageal reflü, özofajit, Mallory-Weiss yırtıkları ve nadiren özofagus ya da mide perforasyonu bulunmaktadır. Laksatif kötüye kullanımı, hiperkloremik metabolik asidoz, hipokalsemi ve bağımlılık gelişimi ile ilişkili olabilir. Tıkınırcasına yeme davranışı, obeziteye ve buna bağlı ikincil medikal sorunlara yol açabilir. Uzun süren açlık sonrası hızla başlatılan beslenme ise, refeeding sendromu ile sonuçlanabilir; bu durum gece terlemesi, poliüri, noktüri, elektrolit bozuklukları, ödem, nöbetler ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlarla seyredebilir.

7. AYIRICI TANI

Yeme bozukluğu bulunan hastalarda hedefe yönelik müdahale gerektiren semptom ve bulguların saptanmasının yanı sıra, ayırıcı tanıda yer alan diğer klinik durumların dışlanabilmesi için kapsamlı bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayenenin yapılması gerekmektedir. Kilo kaybının; artmış katabolizmanın söz konusu olduğu durumlarda

(hipertiroidizm, maligniteler, gizli seyreden kronik enfeksiyonlar gibi), malabsorpsiyon bozukluklarında (örneğin çölyak hastalığı) ya da Addison hastalığı, tip 1 diyabet mellitus ve uyarıcı madde kötüye kullanımı gibi çeşitli hastalıklarda da görülebileceği bildirilmektedir. Ancak bu klinik tabloların çoğunda kilo kaybının genellikle eşlik eden başka bulgularla birlikte ortaya çıktığı ve primer olarak kalorik alımın kısıtlanması ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir. Öte yandan, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde karın kramplarını azaltma amacıyla besin alımının istemli olarak sınırlandırılabilirdi ifade edilmektedir (Treasure et al., 2020). Bu durumlarda tanının klinik ve laboratuvar değerlendirmeler temelinde konulduğu belirtilmektedir. Merkezi sinir sistemi kaynaklı kraniofaringiomlar ve Rathke poşu tümörlerinin, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi anoreksiya nervozaya ait bazı bulguları taklit edebildiği bildirilmektedir. Ancak bu klinik bulguların çoğunlukla artmış intrakraniyal basınç belirtileri gibi ek nörolojik bulgularla birlikte seyrettiği ifade edilmektedir (Taylor B. Starr & Kreipe, 2023). Bununla birlikte, bireylerde hem bir yeme bozukluğunun hem de altta yatan başka bir tıbbi ya da psikiyatrik hastalığın eş zamanlı olarak bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle yeme bozukluğunun atipik bir klinik tablo ile seyretmesi durumunda, kapsamlı bir ayırıcı tanı sürecinin yürütülmesi ve olası eşlik eden patolojilerin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi, tedavi sürecinin etkin ve başarılı bir şekilde yönetilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Taylor B. Starr & Kreipe, 2023).

8. TEDAVİ VE YÖNETİMİ

Yeme bozukluklarının tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsendiği, temel hedefler arasında sağlıklı kilo ve büyüme örüntülerinin sağlanması, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve bireyin yiyecek, vücut ağırlığı ile benlik algısı arasında sağlıklı bir ilişki geliştirmesinin yer aldığı bildirilmektedir (Adams & Hovel, 2024).

Tedavi sürecinde öncelikli olarak beslenmenin yeniden düzenlenmesi ve psikoterapötik müdahalelerin uygulanması hedeflenmekte, psikotrop ilaçlar ise yalnızca belirli klinik durumlarda destekleyici bir tedavi unsuru olarak kullanılabilir (Hornberger et al., 2021).

Yeme bozukluğu tanısının konulmasının ardından, çocuk hekimi tarafından uygun tedavi düzenlemelerinin yapılması gerekmektedir. Yeme bozukluklarının tedavisinde uygun bakım düzeyinin belirlenmesi karmaşık bir süreç olabilmekte olup, tedavi hizmetlerinin ayaktan izlemde yoğun yatarak tedavi programlarına, yatılı ve kısmi hastaneye yatış seçeneklerine kadar farklı düzeyleri kapsadığı belirtilmektedir. Sunulan tedavi düzeyine bağlı olarak multidisipliner ekip üyelerinin rol ve sorumluluklarının değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Golden et al., 2022; Keepers et al., 2020).

Tıbbi açıdan stabil olmayan hastalarda acil hastane yatışının gerekebileceği vurgulanmaktadır. Yeme bozukluğu bulunan ergenlerde hastaneye yatışı gerektiren klinik göstergeler Çizelge 7’de sunulmuştur. Ayrıca ciddi intihar riski, saldırgan davranışlar ya da psikotik belirtilerin varlığında psikiyatrik yatışın gerekli olabileceği belirtilmektedir (Hornberger et al., 2021).

Çizelge 7. Yeme bozukluğu olan bir ergenin hastaneye yatışını gerektiren göstergeler

1. Yaş ve cinsiyete göre ortalama vücut kitle indeksinin (VKİ) %75'in altında olması
2. Dehidrasyon
3. Elektrolit dengesizliği (hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi)
4. EKG anormallikleri (örneğin, uzamış QTc veya ciddi bradikardi)
5. Fizyolojik instabilite:
 - a. Ciddi bradikardi (gündüz kalp hızı <50 atım/dakika; gece <45 atım/dakika)
 - b. Hipotansiyon (90/45 mmHg)
 - c. Hipotermi (vücut sıcaklığı <35,6 °C)
 - d. Ortostatik nabız artışı (>20 atım/dakika) veya kan basıncında düşüş (>20 mmHg sistolik veya >10 mmHg diyastolik)
6. Büyüme ve gelişmede duraklama
7. Ayakta tedavinin başarısız olması
8. Ani yemek reddi
9. Kontrol edilemeyen tıknırcasına yeme ve kusma
10. Malnütrisyonun akut tıbbi komplikasyonları (örneğin, senkop, nöbetler, kalp yetmezliği, pankreatit)
11. Eşlik eden ciddi psikiyatrik veya tıbbi durumlar (örneğin, şiddetli depresyon, intihar düşüncesi, obsesif-kompulsif bozukluk, tip 1 diyabet)

Erken dönemde pediatriğin önemli görevlerinden biri, tedavi için hedef kilonun belirlenmesidir. Bireyselleştirilmiş tedavi hedef kiloları yaş, boy, önceki büyüme eğrisi, ergenlik evresi ve adet döngüsü geçmişine göre formüle edilir (Golden et al., 2015; Norris, Hiebert, & Katzman, 2018). Bir çalışmada, AN tanısı almış ergen kızlarda, tedavi süreci sırasında menstrüel döngünün yeniden başlamasının, ortalama olarak hedeflenen tedavi kilosunun %95'ine ulaşıldığında gerçekleştiği bildirilmiştir (Faust, Goldschmidt, & Anderson).

Pediatriğin önemli bir diğer rolü, hastalara yeme konusunda rehberlik sunmak ve hastalığın fiziksel yönlerini yönetmektir. Yeme bozukluklarının tüm sınıflandırmalarında, düzenli yeme alışkanlıklarının yeniden sağlanması erken aşamada temel bir adımdır. Yemekler ve atıştırma öğünleri kademeli olarak yeniden tanıtılır ya da iyileştirilir ve günde 3 ana öğün ile sık atıştırma öğünleri önerilir. "Besin, iyileşme için gerekli olan ilaçtır" mesajının verilmesi ve bu ilacın belirlenen aralıklarla alınmasına teşvik edilmesi, hastaların ve ailelerin tedavi sürecine uyum göstermelerine yardımcı olabilir (Findlay et al., 2010).

Bir multivitamin ve mineral takviyesinin kullanılması, mikro besin eksikliklerinin giderilmesine katkı sağlayabilmektedir. Kemik sağlığının en üst düzeye çıkarılması amacıyla ise kalsiyum ve D vitamini takviyeleri, önerilen günlük alım düzeyleri doğrultusunda düzenlenebilmektedir (elementer kalsiyum: 4–8 yaş için 1000 mg, 9–18 yaş için 1300 mg; D vitamini: 4–18 yaş arası için 600 IU) (Hornberger et al., 2021).

Hastalara, gecikmiş mide boşalmasına bağlı olarak gelişen şişkinlik rahatsızlığının düzenli beslenme ile hafifleyeceği konusunda güvence verilebilir. Kabızlık görüldüğünde, beslenme düzenlemeleri ve kilo restorasyonu, öncelikli tedavi yöntemleri olarak tercih edilmektedir (Bern, Woods, & Rodriguez, 2016). Bu müdahaleler kabızlığı hafifletmede yetersiz kaldığında, ozmotik laksatifler (örneğin, polietilen glikol 3350) veya hacim artırıcı laksatifler, uyarıcı laksatiflere tercih edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatiflerin kullanımı, elektrolit bozukluğu riskini azaltmakta ve uyarıcı laksatiflerin (senna, cascara, bisakodil, fenolftalein, antrakinonlar) kötüye kullanımına bağlı olarak gelişebilecek "katartik kolon sendromu" riskini önlemektedir (Sachs & Mehler, 2016).

Diş sağlığını korumak için hastaların durumlarını diş hekimlerine bildirmeleri önerilmektedir. Kusma yaşayan hastalar için, diş hekimi tarafından uygulanabilecek topikal florür ya da reçeteli florürlü diş macunu (5000 ppm) kullanımı önerilmektedir. Kusmanın ardından diş fırçalamanın mine kaybını artırabileceği için, hastalara su ile durulama yapmaları ve ardından sodyum florürlü gargara kullanmaları tavsiye edilmektedir (Dehghan et al., 2023).

8.1. Diyetisyenin Yeme Bozuklukları Tedavisindeki Rolü

Beslenme değerlendirmesi, yeme bozukluklarının tedavisinde temel bir rol oynamaktadır. Bu süreçte, diyetisyenler multidisipliner ekibin önemli bir parçası olup, beslenme rehabilitasyonu hedefine yönelik değerlendirmeleri yürütmektedir. Yeme bozukluklarının tedavisinde uzmanlaşmış diyetisyenler, antropometrik ölçümler (boy, kilo, BKİ, deri kıvrımı) yaparak hastanın beslenme durumunu değerlendirirler. Ayrıca, aşırı yeme, kusma ve laksatif kötüye kullanımı gibi bozuk yeme davranışlarını tespit etmek için hastadan ayrıntılı bir beslenme öyküsü alırlar. Diyetisyenler, yemek planlarının hazırlanması, beslenme tedavisinin uygulanması ve hedef kilo aralıklarının belirlenmesinden sorumlu olup, bu planları hastanın enerji ihtiyaçlarını karşılayacak ve korkulan yiyeceklerin yeniden tanıtılmasını sağlayacak şekilde düzenlemektedirler (Adams & Hovel, 2024; Mehler & Andersen, 2022).

8.2. Psikiyatristlerin Yeme Bozuklukları Tedavisindeki Rolü

Psikiyatristler genellikle eşlik eden psikiyatrik hastalıkların tanısından ve bu durumları tedavi etmek için kullanılan ilaçların yönetiminden sorumludur (Adams & Hovel, 2024; Mehler & Andersen, 2022). Yeme bozukluklarının tedavisinde psikiyatrik ilaç kullanımını destekleyen kanıt temelli çalışmaların sınırlı olduğu bildirilmektedir. Buna karşın, yeme bozukluğu tanısı almış bireylerde intihar oranlarının yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle AN ve BN tanılı hastaların yaklaşık dörtte biri ile üçte biri arasında intihar girişiminde bulunduğu, AN olgularında ise intiharın başlıca ölüm nedenlerinden biri olduğu rapor edilmiştir (Smith, Zuromski, & Dodd, 2018).

Psikiyatrik ilaçlar, sıklıkla eşlik eden depresyon, anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluğu tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, travma sonrası stres bozukluğu, kendine zarar verme davranışları ve madde kullanımı bozukluğu da yeme bozuklukları ile yüksek oranda komorbidite göstermektedir. Psikiyatristin tedavi sürecindeki rolü, önerilen

ilaçların karmaşıklığına ve eşlik eden psikiyatrik hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Keepers et al., 2020).

8.3. Psikoterapistlerin Yeme Bozuklukları Tedavideki Rolü

Yeme bozukluklarının tedavisinde kanıt temelli yaklaşımlar öncelikle psikolojik temelli tedavilerdir. Bu yaklaşımlar arasında bilişsel davranışçı terapi (BDT), kişilerarası terapi, diyalektik davranış terapisi, ergen odaklı terapi ve aile temelli terapi (ATT) yer almaktadır (Mehler & Andersen, 2022). AN tedavisinde bireysel terapiler ve ATT'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmış olup, ATT'nin AN tedavisinde bireysel terapilere kıyasla en fazla kanıtla desteklenen ve üstün olduğu gösterilmiştir (Keepers et al., 2020). BN için yürütülen randomize kontrollü çalışmalar, ATT ile BDT karşılaştırmış ve tedavi sonunda ile tedaviden 6 ay sonra, ATT uygulanan hastalarda remisyon oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak tedaviden 12 ay sonra remisyon oranları açısından iki tedavi yaklaşımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Mehler & Andersen, 2022).

8.4. Aile Temelli Tedavi ve Ebeveyn Odaklı Terapi

Son 20 yılda ATT'yi, pediatrik yeme bozukluklarının tedavisinde birincil yaklaşım olarak öne çıkmış ve özellikle AN tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir yöntem olarak kabul edilmiştir (Rienecke, 2017). ATT, yeme bozukluğunun nedenlerinden ziyade iyileşme sürecine odaklanan ve üç aşamadan oluşan bir yaklaşımdır. Bu modelde ebeveynler hastalıktan sorumlu tutulmamakta, tedavi sürecinde aktif ve temel bir rol üstlendikleri vurgulanmaktadır (Forsberg & Lock, 2015; Taylor B. Starr & Kreipe, 2023).

Tedavi randevularında tüm aile üyeleri terapist ile birlikte görüşür. Birinci aşamada, kilo restorasyonu birincil hedeftir. Terapistin desteğiyle ebeveynler, çocuklarının yeterince yemek yemesini sağlama ve patolojik kilo kontrol davranışlarını sınırlama sorumluluğunu üstlenir. Pediatristler, ebeveynlere hastalığı erken dönemde etkili bir şekilde yenmenin, sağlıklı bir kiloya ulaşmanın, ergenlik gelişimini yeniden başlatmanın, tıbbi komplikasyonları tersine çevirmenin ve normal bilişsel fonksiyonları geri kazandırmanın önemini hatırlatarak faydalı olabilirler (Lock & Le Grange, 2015). Erken dönemde sağlanan kilo artışının ergenlerde daha iyi sonuçlar elde edilmesine katkı sağladığı belirtilmektedir. İkinci aşamada, kilo toparlanması gerçekleşirken, ergenin yeme düzeni üzerindeki sorumluluğu artar. Üçüncü aşamada ise kilo tamamen geri kazanılır ve tedavi, ergenin psikososyal gelişimine odaklanır (Forsberg & Lock, 2015; Hornberger et al., 2021).

Ebeveyn odaklı terapi, ATT'nin bir uyarlaması olup, terapist, ebeveynlere çocuğu yeniden beslemeleri ve kilo kontrol davranışlarını sınırlamaları konusunda destek sağlar; ancak başlangıç randevusundan sonra yalnızca ebeveynlerle görüşür. Hasta, yalnızca kilo ve akut ruh sağlığı sorunlarının değerlendirilmesi için bir hemşire veya doktorla kısa görüşmeler yapar, ancak doğrudan bir terapistle iletişim kurmaz (Le Grange et al., 2016).

ATT'deki pediatristin rolü, geleneksel hekim-hasta ilişkisinden farklılık göstermektedir. ATT uygulamaları kapsamında hastanın tartışılması işlemi, terapist tarafından gerçekleştirilir.

Pediatrist, yalnızca acil tıbbi güvenlik sorunları mevcut olduğunda bakım yönlendirmesi yapmaktadır. Acil müdahale ya da hastaneye yatış gerektiren tıbbi bir durum tespit edildiğinde, pediatriğin, hasta, ebeveynler ve birincil terapistle gerekli önerileri paylaşması zorunludur. Tıbben stabil durumda olan hastalarda ise pediatrist, ebeveynler ve birincil terapistle danışmanlık hizmeti vermektedir (Hornberger et al., 2021).

YB'nın tedavisi, ayaktan tedavi, günlük tedavi programları, tam zamanlı tedavi merkezleri ve hastane temelli bakım gibi seçenekleri içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. YB tanısı alan çocuk ve ergenlerin tedavisi, ideal olarak multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir. Ancak bu tür ekiplerin yaygın olmaması durumunda, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları bu ekibi oluşturabilir. Ergen tıbbına dayalı programlar, ergenlerin tedaviye erken katılımını sağlamak ve damgalanmayı azaltmak suretiyle olumlu sonuçlar bildirmektedir (Hornberger et al., 2021).

9. SONUÇ

Adolesan dönemde görülen yeme bozuklukları, çok boyutlu etiyojileri, karmaşık klinik seyirleri ve ciddi tıbbi psikososyal sonuçları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bu bozuklukların erken yaşlarda başlaması, büyüme ve gelişme süreçlerini olumsuz etkileyebilmekte ve uzun dönemli morbidite riskini artırabilmektedir. Bu nedenle erken tanı, düzenli izlem ve bütüncül tedavi yaklaşımlarının uygulanması temel bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi, sağlıklı kilo ve büyüme örüntülerinin yeniden kazanılmasının sağlanması, beslenme davranışlarının normalleştirilmesi ve psikososyal işlevselliğin desteklenmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Özellikle ergenlerde aile temelli tedavi yaklaşımlarının etkinliği güçlü kanıtlarla desteklenmekte olup, ebeveynlerin tedavi sürecine aktif katılımının olumlu klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, adolesanlarda yeme bozukluklarının yönetiminde biyopsikososyal bakış açısının esas alınması, koruyucu ve önleyici sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi ve kanıt temelli tedavi modellerinin yaygınlaştırılması gerekmektedir. Bu yaklaşımın, hastalığın seyrinin iyileştirilmesine ve uzun dönem sonuçların olumlu yönde şekillendirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adams, K. N., & Hovel, E. (2024). Eating Disorders: All that a Pediatrician Should Know. *Adv Pediatr*, 71(1), 69-86. doi:10.1016/j.yapd.2024.02.005
- Alhaj, O. A., Fekih-Romdhane, F., Sweidan, D. H., Saif, Z., Khudhair, M. F., Ghazzawi, H., . . . Jahrami, H. (2022). The prevalence and risk factors of screen-based disordered eating among university students: a global systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Eat Weight Disord*, 27(8), 3215-3243. doi:10.1007/s40519-022-01452-0
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (1st ed. ed.): American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (2nd ed. ed.).
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013a). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013b). Diagnostic Criteria for Anorexia Nervosa. In A. P. Association (Ed.), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)* (pp. 338-339). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013c). Diagnostic Criteria for Bulimia Nervosa. In A. P. Association (Ed.), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)* (pp. 345). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association, D., & American Psychiatric Association, D. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5): American psychiatric association Washington, DC.
- Arcelus, J., Witcomb, G. L., & Mitchell, A. (2014). Prevalence of eating disorders amongst dancers: a systemic review and meta-analysis. *European Eating Disorders Review*, 22(2), 92-101.
- Bakalar, J. L., Shank, L. M., Vannucci, A., Radin, R. M., & Tanofsky-Kraff, M. (2015). Recent Advances in Developmental and Risk Factor Research on Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 17(6), 42. doi:10.1007/s11920-015-0585-x

- Barakat, S., McLean, S. A., Bryant, E., Le, A., Marks, P., Aouad, P., . . . Maguire, S. (2023). Risk factors for eating disorders: findings from a rapid review. *Journal of Eating Disorders*, 11(1). doi:10.1186/s40337-022-00717-4
- Berge, J. M., MacLehose, R., Loth, K. A., Eisenberg, M., Bucchianeri, M. M., & Neumark-Sztainer, D. (2013). Parent conversations about healthful eating and weight: associations with adolescent disordered eating behaviors. *JAMA pediatrics*, 167(8), 746-753.
- Bern, E. M., Woods, E. R., & Rodriguez, L. (2016). Gastrointestinal manifestations of eating disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(5), e77-e85.
- Bould, H., Sovio, U., Koupil, I., Dalman, C., Micali, N., Lewis, G., & Magnusson, C. (2015). Do eating disorders in parents predict eating disorders in children? Evidence from a Swedish cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(1), 51-59.
- Call, C., Walsh, B. T., & Attia, E. (2013). From DSM-IV to DSM-5: changes to eating disorder diagnoses. *Curr Opin Psychiatry*, 26(6), 532-536. doi:10.1097/YCO.0b013e328365a321
- Capuano, E. I., Ruocco, A., Scazzocchio, B., Zanchi, G., Lombardo, C., Silenzi, A., . . . Vari, R. (2025). Gender differences in eating disorders. *Front Nutr*, 12, 1583672. doi:10.3389/fnut.2025.1583672
- de Barse, L. M., Tharner, A., Micali, N., Jaddoe, V. V., Hofman, A., Verhulst, F. C., . . . Jansen, P. W. (2015). Does maternal history of eating disorders predict mothers' feeding practices and preschoolers' emotional eating? *Appetite*, 85, 1-7.
- Degortes, D., Zanetti, T., Tenconi, E., Santonastaso, P., & Favaro, A. (2014). Childhood obsessive-compulsive traits in anorexia nervosa patients, their unaffected sisters and healthy controls: A retrospective study. *European Eating Disorders Review*, 22(4), 237-242.
- Dehghan, M., Tantbirojn, D., Harrison, J., Stewart, C. W., Johnson, N., Tolley, E. A., & Zhang, Y. H. (2023). Oral Health and Behavior Patterns of Women with Eating Disorders-A Clinical Pilot Study. *Life (Basel)*, 13(12). doi:10.3390/life13122297
- Faust, J., Goldschmidt, A., & Anderson, K. Resumption of menses in anorexia nervosa during a course of family-based treatment J Eat Disord, 1 (2013). *View in Scopus*, 12.
- Findlay, S., Pinzon, J., Taddeo, D., Katzman, D., Society, C. P., & Committee, A. H. (2010). Family-based treatment of children and adolescents with anorexia nervosa: Guidelines for the community physician. *Paediatrics & child health*, 15(1), 31-35.
- Forsberg, S., & Lock, J. (2015). Family-based treatment of child and adolescent eating disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 24(3), 617-629.
- Golden, N. H., Katzman, D. K., Rome, E. S., Gaete, V., Nagata, J. M., Ornstein, R. M., . . . AM, M. (2022). Medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *J Adolesc Health*, 71(5), 648-654.
- Golden, N. H., Katzman, D. K., Sawyer, S. M., Ornstein, R. M., Rome, E. S., Garber, A. K., . . . Kreipe, R. E. (2015). Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 56(4), 370-375.

- Gonçalves, S. F., Machado, B. C., Martins, C., & Machado, P. P. (2014). Eating and weight/shape criticism as a specific life-event related to bulimia nervosa: a case control study. *The Journal of Psychology*, 148(1), 61-72.
- Gull, W. (1873). Anorexia hysterica (apepsia hysterica). *Br. Med. J.*, 2, 527-528.
- Hornberger, L. L., Lane, M. A., & Committee On, A. (2021). Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 147(1). doi:10.1542/peds.2020-040279
- Jaruga-Sekowska, S., Staskiewicz-Bartecka, W., & Wozniak-Holecka, J. (2025). The Impact of Social Media on Eating Disorder Risk and Self-Esteem Among Adolescents and Young Adults: A Psychosocial Analysis in Individuals Aged 16-25. *Nutrients*, 17(2). doi:10.3390/nu17020219
- Kabakus Aykut, M., & Bilici, S. (2022). The relationship between the risk of eating disorder and meal patterns in University students. *Eat Weight Disord*, 27(2), 579-587. doi:10.1007/s40519-021-01179-4
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., . . . Lenzenweger, M. F. (2020). The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868-872.
- Kostrzewa, E., Eijkemans, M. J., & Kas, M. J. (2013). The expression of excessive exercise co-segregates with the risk of developing an eating disorder in women. *Psychiatry research*, 210(3), 1123-1128.
- Larsen, J. T., Munk-Olsen, T., Bulik, C. M., Thornton, L. M., Koch, S. V., Mortensen, P. B., & Petersen, L. (2017). Early childhood adversities and risk of eating disorders in women: A Danish register-based cohort study. *Int J Eat Disord*, 50(12), 1404-1412. doi:10.1002/eat.22798
- Lasègue, E. (1873). De l'anorexie hystérique. *Archives Générales de Médecine*, 21, 385-403.
- Le Grange, D., Hughes, E. K., Court, A., Yeo, M., Crosby, R. D., & Sawyer, S. M. (2016). Randomized clinical trial of parent-focused treatment and family-based treatment for adolescent anorexia nervosa. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(8), 683-692.
- Lock, J., & Le Grange, D. (2015). *Treatment manual for anorexia nervosa: A family-based approach*: Guilford publications.
- Mehler, P. S., & Andersen, A. E. (2022). *Eating disorders: a comprehensive guide to medical care and complications*: JHU Press.
- Nazar, B. P., Bernardes, C., Peachey, G., Sergeant, J., Mattos, P., & Treasure, J. (2016). The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 49(12), 1045-1057.
- Norris, M. L., Hiebert, J. D., & Katzman, D. K. (2018). Determining treatment goal weights for children and adolescents with anorexia nervosa. *Paediatrics & child health*, 23(8), 551-551.
- Ranalli, D. N., & Studen-Pavlovich, D. (2021). Eating Disorders in the Adolescent Patient. *Dent Clin North Am*, 65(4), 689-703. doi:10.1016/j.cden.2021.06.009

- Ricciardelli, L. A., & McCabe, M. P. (2001). Children's body image concerns and eating disturbance: a review of the literature. *Clinical psychology review*, 21(3), 325-344. doi:[https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(99\)00051-3](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(99)00051-3)
- Rienecke, R. D. (2017). Family-based treatment of eating disorders in adolescents: current insights. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 69-79.
- Rosen, D. S., & American Academy of Pediatrics Committee on, A. (2010). Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*, 126(6), 1240-1253. doi:10.1542/peds.2010-2821
- Sachs, K., & Mehler, P. S. (2016). Medical complications of bulimia nervosa and their treatments. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 21, 13-18.
- Silén, Y., Sipilä, P. N., Raevuori, A., Mustelin, L., Marttunen, M., Kaprio, J., & Keski-Rahkonen, A. (2020). DSM-5 eating disorders among adolescents and young adults in Finland: A public health concern. *International Journal of Eating Disorders*, 53(5), 790-801. doi:10.1002/eat.23236
- Smith, A. R., Zuromski, K. L., & Dodd, D. R. (2018). Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol*, 22, 63-67. doi:10.1016/j.copsyc.2017.08.023
- Strober, M., & Johnson, C. (2012). The need for complex ideas in anorexia nervosa: why biology, environment, and psyche all matter, why therapists make mistakes, and why clinical benchmarks are needed for managing weight correction. *The International journal of eating disorders*, 45(2), 155-178. doi:10.1002/eat.22005
- Taylor B. Starr, & Kreipe, R. E. (2023). Eatind Disorders. In Robert M. Kliegman, Joseph W. St Geme III, Nathan J. Blum, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson, Abigail M. Schuh, & cara K. Mack (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (22nd edition ed., pp. 268-277). Philadelphia: Elsevier.
- Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *Lancet*, 395(10227), 899-911. doi:10.1016/S0140-6736(20)30059-3
- Valente, S. (2016). The hysterical anorexia epidemic in the French nineteenth-century. *DIAL PHIL MENT NEURO SCI*, 9(1), 22-23.
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., . . . Bulik, C. M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51(8), 1207-1214. doi:10.1038/s41588-019-0439-2
- Weiselberg EC, & Gonzalez M. (2011). Eating disorders in twenty first century. *Minerva Ginecol*, 63(6), 531-545.
- World Health Organization. (2022). International classification of diseases (11th revision). Retrieved from https://icd.who.int/ct/icd11_mms/en/release
- Yao, S., Kuja-Halkola, R., Martin, J., Lu, Y., Lichtenstein, P., Norring, C., Watson, H. (2019). Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and various eating disorders: a Swedish nationwide population study using multiple genetically informative approaches. *Biological psychiatry*, 86(8), 577-586.

Zhang, J., Wang, Y., Li, Q., & Wu, C. (2021). The Relationship Between SNS Usage and Disordered Eating Behaviors: A Meta-Analysis. *Front Psychol*, 12, 641919. doi:10.3389/fpsyg.2021.641919

POSTPARTUM KANAMA YÖNETİMİ: TANIDAN TEDAVİYE

Arif Caner ERDOĞAN¹

1. GİRİŞ

Postpartum kanama (PPK), dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam eden obstetrik bir acil durumdur. Zamanında tanı, nedenin bulunması ve uygun müdahale, anne ölümlerini önlemek için kritik öneme sahiptir. Uygun bir müdahalenin sağlanması için sağlık hizmeti sağlayıcısı ve kurumsal planlama ve hazırlık esastır (Belfort, 2025). Kanama genellikle resüsitasyon ve koagülopati tedavisine eş zamanlı yapılan obstetrik önlemlerle kontrol altına alınır (Hofer et al., 2023).

2. EPİDEMİYOLOJİ

PPK'nın genellikle doğumların %1 ila %3'ünde meydana geldiği bildirilmektedir (Corbetta-Rastelli et al., 2023). Bazı ırklarda daha yüksek PPK oranları bildirilmiştir (Okunlola et al., 2022), ancak ırk biyolojik bir yapı değildir ve bir bireyi fizyolojik olarak kanama açısından daha yüksek riskli yapmaz (Lagrew et al., 2022). Bazı ırklarda görülen daha yüksek oran, bakım kalitesindeki eşitsizliklere bağlanmıştır.

¹ Operatör Doktor, Dr Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, ORCID: 0000-0001-5749-4134

3. RİSK FAKTÖRLERİ

PPK için birçok risk faktörü bildirilmiş olup bunlar genellikle birbiriyle ilişkilidir. PPK riski yüksek olan kadınların önceden belirlenmesi, profilaksi ve tedavi stratejilerinden etkili biçimde yararlanmalarını sağlayabilir. Bu risk faktörleri; maternal anemi, geçirilmiş PPK öyküsü, indüklenmiş doğum, enstrümantal veya sezaryen doğum, çoğul gebelik, koryoamniyonit, fetal makrozomi, polihidramnios, hereditör hemostatik bozukluklar, maternal obezite, preeklampsi, uzamış doğum, antepartum kanama, plasantasyon anormallikleri ve ileri yaş bulunur. Ancak PPK vakalarının yaklaşık %40'ının herhangi bir risk faktörü olmayan hastalarda meydana geldiği tahmin edilmektedir; bu durum, PPK açısından yalnızca risk faktörlerine dayalı bir öngörünün yetersiz kaldığını göstermektedir (Hofer et al., 2023; Yunas et al., 2025).

4. NEDENLERİ

PPK'nın en yaygın nedenleri dört T anımsatıcısı kullanılarak değerlendirilebilir (Evensen et al., 2017). PPK'lı hastaların yaklaşık %8'inde birden fazla neden vardır (Yunas et al., 2025).

Tablo 1. PPK'nın Nedenleri (Derneği, 2025)

Patoloji	Spesifik neden	İnsidans (%)
Tonus (Uterin atoni)	Uterin distansiyon (multiparite, polihidramnios, fetal makrozomi) Tokolitikler Hızlı doğum veya uzun süreli eylem Oksitosin indüksiyonu Koryoamniyonit Uterin miyomlar	70
Travma	Laserasyon Hematom Epizyotomi Uterin inversiyon Uterin rüptür	19
Doku (Tissue-plasenta)	Plasenta retansiyonu Plasenta akreata sendromu Plasenta kalıntıları	10
Trombin (Koagülopati)	Gebelik kaynaklı: Trombositopeni (HELLP sendromu, disemine intravasküler koagülasyon) (örn. preeklampsi, intrauterin fetal ölüm, plasenta dekolmanı, amniyon sıvısı embolisi) Diğer: von Willebrand hastalığı, plazma koagülopatileri, trombopati, koagülasyon faktörü eksiklikleri (kayıp, tüketim, dilusyon)	1

5. TANI

PPK'nın tanısı için dünya çapında çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Bazı kılavuzlar PPK'yı klasik olarak vajinal doğumdan sonra tahmini kan kaybı ≥ 500 mL veya sezaryen doğumdan sonra ≥ 1000 mL olarak tanımlar ancak bu yanıltıcı olabilir. Çünkü kanamanın klinik olarak her zaman gözle seçilememesi, ölçülen kanın amniyotik sıvıyla kontamine olabilmesi ve 500–999 mL kayıpla ilişkili morbiditenin minimal düzeyde olması bu yaklaşımın güvenilirliğini azaltmaktadır (Anger et al., 2019). Bu sınırlamalar nedeniyle, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji, 2017 yılında PPK'nın tanımını aşağıdaki şekilde revize etmiştir ("Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage," 2017):

- Toplam kan kaybı ≥ 1000 mL veya
- Doğum sürecinden sonraki 24 saat içinde hipovolemi belirtileri/semptomlarıyla ilişkili kanama

PPK'nın klinik tanımı, sadece kan kaybının hacmini değil aynı zamanda vital bulguları, klinik semptomları, koagülasyon ve hemodinamik değişiklikleri de dikkate alarak yapılmalıdır. Böylece PPK'nın tanınması kolaylaştırılabilir aynı zamanda uygun ve yeterli yoğunlukta tedavi olanakları sağlanabilir (Yunas et al., 2025).

6. ÖNLENMESİ

Doğum sonrası kanamanın önlenmesi için doğumun üçüncü evresinde aktif yönetim uygulanmalıdır. Aktif yönetimin, doğum anında şiddetli PPK riskini azalttığı görülmüştür ("Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage," 2017). Doğumun üçüncü evresinin aktif yönetiminde profilaktik uterotoniklerin rutin kullanımı PPK riskini azaltmak amacıyla önerilmektedir (Davey et al., 2020). Oksitosinin bulunmadığı durumlarda, PPK'nın önlenmesi amacıyla ergometrin/metilergometrin veya misoprostol gibi diğer uygun uterotonik ajanlar kullanılabilir ("WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee," 2012). Ancak, çoğu çalışma oksitosinin misoprostolden daha üstün olduğunu göstermiştir ve misoprostol oksitosine göre daha fazla yan etki içerir (Evensen et al., 2017). Kontrollü kordon traksiyonunun doğum sonrası kanamayı azaltmadaki etkisi açık değildir. Bazı çalışmalarda (Schlembach et al., 2018) etkisi olmadığından uygulanması önerilmezken, bazılarında (Hofmeyr et al., 2015) yardımcı olabileceğinden önerilmektedir. Kontrollü kordon traksiyonu, şiddetli doğum sonrası kanamayı önlemese de, 500–1000 mL arasındaki daha hafif kan kayıplarının sıklığını ve plasentanın elle çıkarılma gereksinimini azaltmaktadır (Hofmeyr et al., 2015).

7. İZLEM VE YÖNETİM

PPK'nın zamanında tanınması, nedeninin hızla belirlenmesi ve uygun tedavinin başlatılması, mortaliteyi önlemek için kritik öneme sahiptir; çünkü PPK'ya bağlı ölümlerin neredeyse %90'ı doğumdan sonraki dört saat içinde meydana gelir (Belfort, 2025). Kanama, vital bulgular, klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte izlenmelidir. Kan basıncındaki belirgin düşüş, genellikle ciddi miktarda kan kaybı olduktan sonra ortaya çıktığı için şiddetli PPK'nın geç görülen bir belirtisidir. Bir kadın, kan hacminin yaklaşık %25'ini (gebelikte bu miktar en az 1500 mL'dir) kaybedene kadar sistolik tansiyon 90 mmHg'nin altına düşmeyebilir (Bonnar, 2000). Bu nedenle, vajinal doğumda devam eden ≥ 500 mL, sezaryen doğumda ise >1000 mL'lik kanama "alarm sınırı" olarak kabul edilir ve acil müdahale gerektirir (Lagrew et al., 2022). Aşırı vajinal kanamanın olmaması PPK'yı dışlamaz; çünkü gizli kanama her zaman mümkündür. Tedaviye yanıt vermeyen ağrı ve taşikardi gizli kanamayı düşündürülebilir (Belfort, 2025).

Doğumdan sonraki 24 saat içinde başlayan veya tespit edilemeyen PPK'yı gösterebilecek klinik bulgular aşağıda listelenmiştir. Bu bulgular yakın ve aktif hasta takibinin başlatılmasını gerektirir (Hofer et al., 2023).

- Taşikardi > 100 /dakika
- Kristalloid uygulamasından önce solukluk/Hemoglobinde düşüş > 2 g/dL
- Hipotansiyon (kan basıncı $\leq 85/45$ mmHg veya bazal değerde %20 düşüş)
- Kan gazı analizinde kritik değerler (örn. Baz açığı < -4 , pH $< 7,2$)
- Şok indeksi $> 0,9$
- Laktat $> 4,0$ mM/l
- Oligüri (diürez < 500 ml/24 saat)

- Aşırı volüm gereksinimi
- Uygunsuz korku veya huzursuzluk
- Koagülopati (klinik olarak veya viskoelastik testlerle tespit edilmiş)

Kanamamanın nedenini belirlemek için yapılan fizik muayene, vajinal ve servikal yırtıklar ile vajinal hematomları aramak için vajinal muayene, uterus tonusunu değerlendirmek ve batın içi kanama belirtilerini aramak için batın muayenesi ve uterusun iki elle muayenesini içerir. Ultrason, klinisyenin kalan plasenta parçalarından veya gizli kanamadan şüphelenmesi durumunda yararlı olabilir.

PPK yönetiminde neden araştırılırken diğer bir yandan dolaşım desteği sağlamak için bir veya birden fazla intravenöz yol açılmalı ve kristalloid infüzyonuna başlanmalıdır. Devam eden kanama vakalarında, aldığı-çıkardığı ölçümleri hesaplanmalı, kan grubu tayini, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için acil kan tahlili yapılmalıdır. Standart bir nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen tedavisi önerilir. Hastanın oksijen konsantrasyonundan bağımsız olarak yüksek konsantrasyonda oksijen (10-15 L/dk) verilmelidir (Derneği, 2025).

8. MEDİKAL TEDAVİ

Proflaktik uterotonik ajanlar, PPK riskini azaltmada etkilidir. 8961 kadını kapsayan kapsamlı sistematik derleme ve doz-yanıt meta-analizi, vajinal doğum sonrasında PPK profilaksisinde kullanılan oksitosin dozlarının 2,5 IU ile 80 IU arasında değiştiğini ortaya koymuştur. Çalışmada, özellikle 4–10 IU aralığının hem etkinlik hem de güvenlik açısından en dengeli seçenek olduğu vurgulanmaktadır. Bu doz aralığının, ≥ 1000 mL düzeyindeki ciddi kan kaybı riskini anlamlı biçimde azalttığı ve aynı zamanda ek uterotonik gereksinimini düşürdüğü

belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, profilaktik oksitosin uygulamasında orta düzey dozların klinik açıdan en uygun fayda-risk dengesini sağladığını göstermektedir (Hébert et al., 2025). Kombinasyon uterotonik uygulamalarının üstünlüğü, ≥ 500 ve ≥ 1000 mL PPK'yı önlemedeki etkinliklerini ve yan etkilerini karşılaştıran, 122 randomize kontrollü çalışmayı (>120.000 katılımcı) kapsayan kapsamlı bir ağ meta-analiziyle desteklenmektedir. Oksitosin, ergometrin veya misoprostol ile birlikte uygulandığında, yalnızca oksitosin kullananlara kıyasla ek uterotonik ilaç ihtiyacı ve kan transfüzyonu gereksinimi azalmaktadır (Gallos et al., 2018). Fakat ciddi yan etkilerin çeşitliliği (hipertansiyon, serebral ve koroner arter hastalığı) ve daha iyi alternatiflerin mevcut olması göz önüne alındığında, doğum sonrası kanamayı yönetmek için ergometrin uygulanırken son derece dikkatli olunması önerilir (Derneği, 2025).

Traneksamik asit, planlı veya acil sezaryen doğum yapan yüksek riskli kadınlarda profilaktik olarak uygulandığında intraoperatif kan kaybını, hemoglobin düşmesini ve ek uterotonik gereksinimini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Neumann et al., 2024). 2024 yılında yayımlanan Cochrane meta-analizi ise, çoğunluğu PPK riski düşük olan altı çalışmayı incelemiştir. Bu çalışmalarda, sezaryen doğumlarda standart bakıma ek olarak profilaktik traneksamik asit uygulanmasının, kan kaybını azaltmada belirli bir etkisi olduğu görülmüştür. Ancak, traneksamik asidin kan transfüzyonu ihtiyacı, ciddi kanama veya PPK için cerrahi müdahale gereksinimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Rohwer et al., 2024).

Tablo 2. Medikal tedavide kullanılan ilaçların profilaksi ve tedavi dozları

	Profilaksi	Tedavi
Oksitosin	10 IU IM ya da 5 IU ya da 10 IU IV yavaş bolus Yüksek riskli gruba (çoğul gebelik, makrozomik doğum, uzamış eylem, myom, obezite, ileri yaş vb.) 20 IU oksitosin 1 L salin veya 1 L ringer laktat içinde 125 mL/saat gidecek şekilde infüzyona devam edilir.	10 IU IM ya da 5-10 IU IV yavaş bolus ya da 1 L normal salin içinde 40 IU hazırlanır, 10 dakikayı aşacak şekilde 500 mL infüzyon sonra 125-250 mL/saatte
Karbetosin	Sezaryen olan olgularda 100 µg IV bolus 1 dakika üzerinde gidecek şekilde	Karbetosinin PPK tedavisinde kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir.
Ergometrin ya da metilergometrin	-	0.2 mg IM, 2-4 saatte bir tekrarlar, maksimum 5 doz (1 mg/24 saat)
Misoprostol, prostaglandin E1 analogu	600 µg oral	600 ya da 800 µg sublingual ya da oral 800 ya da 1000 µg rektal
Karboprost		0.25 mg IM 15 dakikada bir (maksimum 2 mg)
Traneksamik asid	Profilaktik kullanım için çalışmalar devam etmektedir.	1 gram 10 dakikada IV (100 mg/mL içinde) uygulanır. Kanama 30 dakikadan sonra devam ederse, ikinci bir 1 g doz uygulanabilir.

9. CERRAHİ TEDAVİ

9.1. Uterin Balon Tamponad

PPK'yı kontrol etmek için uterin balon tamponad ilk olarak 1951 yılında Holtz tarafından tanımlanmıştır (Holtz, 1951). Medikal tedavi ile kanama etkili bir şekilde durdurulamadıysa öncelikle laserasyon gibi diğer nedenler ekarte edilip hemodinamik olarak stabil bir hastada atonik uterusu yönelik mekanik tamponad denenebilir.

Bakri, BT-Cath, Ebb komplet tamponad sistemi ve kondom kateter olmak üzere çeşitli uterin balon tamponadları

vardır. İntrauterin balon tamponad sistemleri kullanıldığında invaziv prosedürlere olan ihtiyaç azalır (Revert et al., 2018). Hem vajinal doğum hem de sezaryen sonrası kullanılabilir.

PPK tedavisinde uterin balon tamponad kullanımında en yüksek başarı uterin atoni (%87.1) ve plasenta previa (%86.8) olgularında elde edilmiştir. En düşük başarı plasenta akreata spektrumu (%66.7) ve rest plasenta (%76.8) olgularında görülmüştür. Uterin balon tamponad uygulamasında başarı oranı vajinal doğumda (%87.1) sezaryen doğuma (%81.7) göre daha yüksek bulunmuştur (Suarez et al., 2020).

Dünya Sağlık Örgütünün PPK tedavisinde uterin balon tamponad için önerileri şunlardır (Organization, 2021):

- Birinci basamak tedavi protokolü (uterotonik, traneksamik asit, intravenöz sıvılar) uygulanmış ise
- Birinci basamak tedaviye yanıt yoksa
- Acil cerrahi imkanı ve ulaşılabilir kan ürünleri imkanı varsa
- Diğer nedenler (plasenta retansiyonu, travma) ekarte edilmiş ise
- Eğitimli ve yetenekli sağlık ekibi varsa
- Anne herhangi bir bozulma belirtisi açısından monitörize ise uterus balon tamponadı önerilir.

Kanamanın devamı halinde ya da hasta hemodinamik olarak stabil değilse diğer cerrahi seçenekler ele alınmalıdır.

9.2. Uterin Arter Embolizasyonu

Medikal ve cerrahi olmayan tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınamayan dirençli kanamalarda uterin arter embolizasyonu, eğitimli personel ve ekipman varsa önerilen bir yöntemdir. Hemodinamik olarak stabil bir PPK hastasında, uterin

arter embolizasyonu bir seçenek olarak düşünülebilir. PPK'sı olan hastalarda uterin arter embolizasyonu yapma kararı, bir girişimsel radyologla görüşülerek verilmelidir (Derneği, 2025).

PPK'da pelvik embolizasyonun komplikasyonları %8,7 oranında görülür. En sık görülen komplikasyon ateştir. Daha az görülen komplikasyonlar pelvik enfeksiyon, kasık hematomu, iliak arter perforasyonu, geçici kalça iskemisi, geçici ayak iskemisi ve mesane kangrenidir (Escobar et al., 2022).

9.3. Abdominal Aort Kompresyonu

Aortun manuel kompresyonu, umbilikusun hemen üzerinde ve hafif solunda kapalı bir yumrukla uygulanır. Kompresyonun etkinliği, diğer elle femoral arter nabzının palpasyonu ile değerlendirilir. Femoral nabız alınmaya devam ediyorsa kompresyon yetersizdir; kaybolması ise kompresyonun etkin olduğunu gösterir. Bu manevra, kanama kontrol altına alınana, ameliyathaneye ulaşılan veya kan ürünleri replasmanı ile hemodinamik stabilite sağlanana kadar sürdürülmelidir. Açık laparotomi sırasında da aort, kapalı yumruk kullanılarak lumbosakral omurgaya doğru sıkıştırılarak benzer şekilde komprese edilebilir (Derneği, 2025).

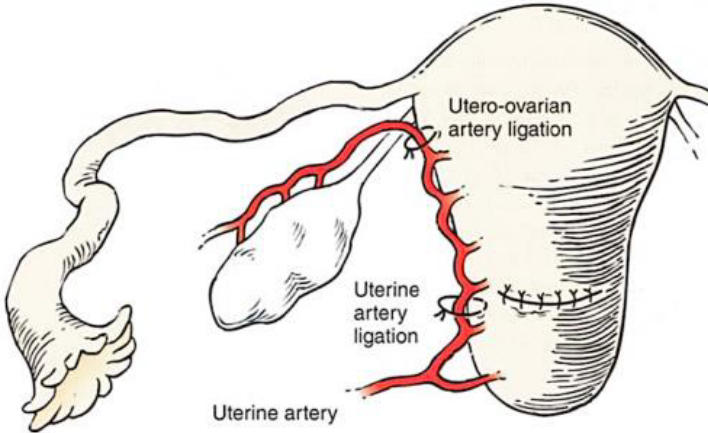
Şekil 1: Abdominal aort kompresyonu (Derneği, 2025)



9.4. Uterin Arter Ligasyonu

Bilateral uterin arter ligasyonu tekniği ilk kez 1952 yılında Waters tarafından tanımlanmış olup, bu işlemin uterusu yönelik kan akımını yaklaşık %90 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Waters, 1952). O'Leary'nin 1966'da tanımladığı teknikte, uterin arter broad ligamentin ön ve arka yaprakları arasından, uterusun lateral alt segmenti düzeyinde ortaya konur. Arterin asendan dallarının serviko-uterin bileşkede myometriuma giriş noktası belirlendikten sonra, derin myometriyal dalları da içine alacak şekilde uterusun alt segment myometriumu üzerinden bilateral sütür ligasyonu uygulanır (O'Leary & O'Leary, 1966).

Şekil 2: Uterin arter ligasyonu (Francois & Foley, 2021)



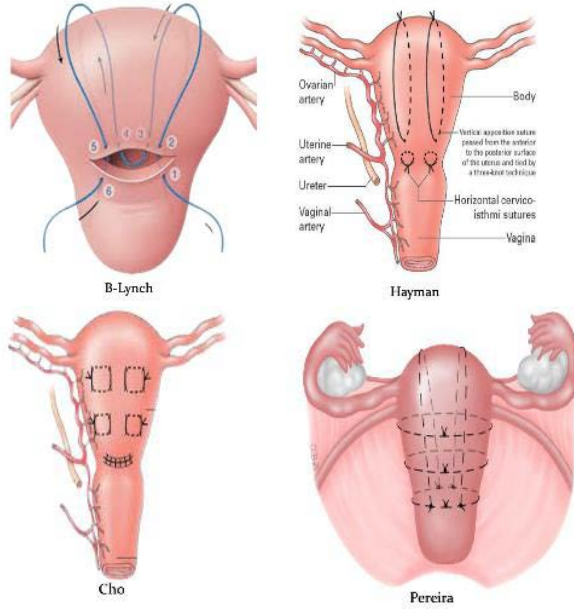
9.5. Bilateral İliak Arter Ligasyonu

Bilateral iliak arter ligasyonu ilk olarak 1898'de tanımlanmıştır (Shafiroff et al., 1959). İnternal iliak arter ligasyonu, pelvik vasküler anatomisinin ayrıntılı olarak bilinmesini ve optimal cerrahi ekspozisyonun sağlanmasını gerektiren ileri düzey bir girişimdir. İşlem sırasında; iliak ven yaralanması, üreterin veya iliak arterin yanlışlıkla bağlanması, gluteal klaudikasyon gelişimi ve çeşitli periferik damar hasarları gibi ciddi morbiditeler ortaya çıkabilir (Doumouchtsis et al., 2007).

9.6. Uterin Kompresyon Süturleri

Bu girişimlerin PPK kontrolündeki başarı oranları %75'in üzerinde bildirilmiş olup, teknik olarak hızlı uygulanabilen ve göreceli olarak basit prosedürlerdir. En önemli sınırlılıkları ise ancak laparotomi sırasında gerçekleştirilebilmeleridir. Uterin kompresyon süturlerinin amacı, uterusun anterior ve posterior duvarlarını birbirine yaklaştırarak organın plikasyonunu sağlamak, böylece miyometriuma doğrudan bası uygulayarak uterin kavitenin kanla dolmasını engellemektir (Derneği, 2025).

Şekil 3. Uterin kompresyon süturleri (Derneği, 2025)



9.7. Histerektomi

Tüm konservatif yöntemlere dirençli PPK'nın kesin tedavisi histerektomidir. 2010 tarihli geniş bir sistematik derleme, PPK nedeniyle acil histerektomi uygulanan 981 olguda mortaliteyi %2,6 olarak bildirmiş; en sık endikasyonlar plasenta akreata spektrumu (%38) ve uterin atoni (%29) olarak saptanmıştır. Olguların yaklaşık yarısında subtotal histerektomi

tercih edilmiştir (Rossi et al., 2010). Total histerektomi operasyon süresini uzatmakla birlikte genişlemiş serviks nedeniyle teknik zorluklar içerebilir. Kanama serviks çıkarılmadan kontrol edilebiliyorsa subtotal yöntem uygulanabilir. Histerektomi tipinin seçimi, cerrahi ekibin deneyimi, hastanın hemodinamik durumu ve kanama kaynağı göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir (Bouchghoul et al., 2024).

10. SONUÇ

PPK, zamanında ve uygun müdahale ile büyük ölçüde yönetilebilir bir obstetrik acildir. Uterotonikler, mekanik yöntemler, endovasküler uygulamalar ve gerektiğinde cerrahi seçenekler, merkezlerde protokoller eşliğinde uygulanmalıdır. Gecikmenin mortaliteyi belirgin artırdığı göz önüne alındığında, hızlı karar verme ve ekip koordinasyonu kritik öneme sahiptir. Histerektomi ise diğer tüm yöntemler başarısız olduğunda hayat kurtarıcı bir seçenek olarak geçerliliğini korur.

KAYNAKÇA

- Anger, H., Durocher, J., Dabash, R., & Winikoff, B. (2019). How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? *PLOS ONE*, 14(8), e0221216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221216>
- Belfort, M. A. (2025, Accessed November 20, 2025). *Overview of Postpartum Hemorrhage*. Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com>
- Bonnar, J. (2000). Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 14(1), 1-18. <https://doi.org/10.1053/beog.1999.0060>
- Bouchghoul, H., Madar, H., Resch, B., Pineles, B. L., Mattuizzi, A., Froeliger, A., & Sentilhes, L. (2024). Uterine-sparing surgical procedures to control postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*, 230(3s), S1066-S1075.e1064. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.018>
- Corbetta-Rastelli, C. M., Friedman, A. M., Sobhani, N. C., Arditi, B., Goffman, D., & Wen, T. (2023). Postpartum Hemorrhage Trends and Outcomes in the United States, 2000-2019. *Obstet gynecol*, 141(1), 152-161. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004972>
- Davey, M. A., Flood, M., Pollock, W., Cullinane, F., & McDonald, S. (2020). Risk factors for severe postpartum haemorrhage: A population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 60(4), 522-532. <https://doi.org/10.1111/ajo.13099>
- Derneği, T. (2025). *PPK Uzman Görüşü* [Expert Opinion / Guideline]. <https://tmftp.org/uploads/ppk-uzman-go-ru-s-u.pdf>

- Doumouchtsis, S. K., Papageorgiou, A. T., & Arulkumaran, S. (2007). Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv*, 62(8), 540-547. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000271137.81361.93>
- Escobar, M. F., Nassar, A. H., Theron, G., Barnea, E. R., Nicholson, W., Ramasauskaite, D., Lloyd, I., Chandrachan, E., Miller, S., Burke, T., Ossanan, G., Andres Carvajal, J., Ramos, I., Hincapie, M. A., Loaiza, S., & Nasner, D. (2022). FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*, 157 Suppl 1(Suppl 1), 3-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14116>
- Evensen, A., Anderson, J. M., & Fontaine, P. (2017). Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*, 95(7), 442-449.
- Francois, K. E., & Foley, M. R. (2021). Antepartum and postpartum hemorrhage. In M. B. Landon, V. Berghella, H. L. Galan, W. A. Grobman, E. Jauniaux, S. J. Kilpatrick, D. Driscoll, & A. Cahill (Eds.), *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* (8th edition ed.). Elsevier.
- Gallos, I. D., Williams, H. M., Price, M. J., Merriel, A., Gee, H., Lissauer, D., Moorthy, V., Tobias, A., Deeks, J. J., Widmer, M., Tunçalp, Ö., Gülmezoglu, A. M., Hofmeyr, G. J., & Coomarasamy, A. (2018). Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), Cd011689. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub2>
- Hébert, V., D'Souza, R., Santesso, N., Zeraatkar, D., Oltean, I., Furnivall, M., Sadeghirad, B., & Darling, E. K. (2025). Prophylactic oxytocin dose following vaginal birth to

prevent postpartum hemorrhage: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.09.034>

Hofer, S., Blaha, J., Collins, P. W., Ducloy-Bouthors, A. S., Guasch, E., Labate, F., Lança, F., Nyfløt, L. T., Steiner, K., & Van de Velde, M. (2023). Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *Eur J Anaesthesiol*, 40(1), 29-38. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001744>

Hofmeyr, G. J., Mshweshwe, N. T., & Gülmezoglu, A. M. (2015). Controlled cord traction for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd008020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008020.pub2>

Holtz, R. S. (1951). The control of postpartum hemorrhage by the intrauterine balloon. *Am J Obstet Gynecol*, 62(2), 450-451. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(51\)90546-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(51)90546-7)

Lagrew, D., McNulty, J., Sakowski, C., Cape, V., McCormick, E., & Morton, C. H. (2022). *Improving Health Care Response to Obstetric Hemorrhage: A California Maternal Quality Care Collaborative Toolkit (Version 3.0)*. <https://www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit>

Neumann, B. G., Metgud, M. C., Hoffman, M. K., Patil, K., Savanur, M., Hanji, V., Ganachari, M. S., Somannavar, M., & Goudar, S. S. (2024). Tranexamic acid to reduce blood loss in women at high risk of postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery-a randomized controlled trial. *AJOG Glob Rep*, 4(1), 100316. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2024.100316>

O'Leary, J. L., & O'Leary, J. A. (1966). Uterine artery ligation in the control of intractable postpartum hemorrhage. *Am J*

Obstet Gynecol, 94(7), 920-924.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(66\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(66)90026-3)

Okunlola, O., Raza, S., Osasan, S., Sethia, S., Batool, T., Bambhroliya, Z., Sandrugu, J., Lowe, M., & Hamid, P. (2022). Race/Ethnicity as a Risk Factor in the Development of Postpartum Hemorrhage: A Thorough Systematic Review of Disparity in the Relationship Between Pregnancy and the Rate of Postpartum Hemorrhage. *Cureus*, 14(6), e26460.
<https://doi.org/10.7759/cureus.26460>

Organization, W. H. (2021). *WHO recommendation on uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage* [WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee].

Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. (2017).
Obstet gynecol, 130(4), e168-e186.
<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002351>

Revert, M., Rozenberg, P., Cottenet, J., & Quantin, C. (2018). Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstet gynecol*, 131(1), 143-149.
<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002405>

Rohwer, C., Rohwer, A., Cluver, C., Ker, K., & Hofmeyr, G. J. (2024). Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), Cd016278.
<https://doi.org/10.1002/14651858.Cd016278>

Rossi, A. C., Lee, R. H., & Chmait, R. H. (2010). Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet gynecol*, 115(3), 637-644.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181cfc007>

Schlembach, D., Helmer, H., Henrich, W., von Heymann, C., Kainer, F., Korte, W., Kühnert, M., Lier, H., Maul, H., Rath, W., Steppat, S., Surbek, D., & Wacker, J. (2018). Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 78(4), 382-399. <https://doi.org/10.1055/a-0582-0122>

Shafiroff, B. G., Grillo, E. B., & Baron, H. (1959). Bilateral ligation of the hypogastric arteries. *Am J Surg*, 98(1), 34-40. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(59\)90151-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(59)90151-5)

Suarez, S., Conde-Agudelo, A., Borovac-Pinheiro, A., Suarez-Rebling, D., Eckardt, M., Theron, G., & Burke, T. F. (2020). Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 222(4), 293.e291-293.e252. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>

Waters, E. G. (1952). Surgical management of postpartum hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 64(5), 1143-1148. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(52\)90377-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(52)90377-3)

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (2012). In *WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage*. World Health Organization

Copyright © 2012, World Health Organization.

Yunas, I., Islam, M. A., Sindhu, K. N., Devall, A. J., Podeseck, M., Alam, S. S., Kundu, S., Mammoliti, K. M., Aswat, A., Price, M. J., Zamora, J., Oladapo, O. T., Gallos, I., & Coomarasamy, A. (2025). Causes of and risk factors for postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-

analysis. *Lancet*, 405(10488), 1468-1480.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00448-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00448-9)

YENİDOĞAN KEDİ VE KÖPEKLERDE NEONATAL FİZYOLOJİ VE SÜRECİ ETKİLEYEN MATERNAL FAKTÖRLER

Selin Mürüvet İŞMAN¹

Ece KOLDAŞ ÜRER²

1. GİRİŞ

Morbidite ve mortalite oranlarının en yüksek olduğu yenidoğan dönemi tüm canlıların hayatında kritik bir öneme sahiptir. Yetersiz gözlem ve bakım eksikliği bu dönemde görülen mortalite oranını artırır.

2. YENİDOĞAN SAĞLIĞINI ETKİLEYEN MATERNAL FAKTÖRLER

Yenidoğanın sağlığı anne sağlığı ile ilişkili olduğundan dolayı sağlıklı bir yenidoğan için doğum öncesinde anneye iyi bakılması şarttır. Yavrunun, yenidoğan sürecinin ilk haftalarındaki sağlığı gebelik sürecinin iyi yönetilmesi ile bağlantılıdır. Doğum öncesi dönemde annenin yaşı, beslenme durumu, genel sağlık durumu, genetiği, kalıtsal hastalıkları, viral, bakteriyel ve paraziter hastalıkların varlığı ve çeşitli çevresel etkenler yenidoğan sağlığını etkiler. Doğum öncesi ve hemen sonrası dönemde yavrunun sağlığını etkileyen anneye bağlı faktörlerden bazıları şu şekildedir;

2.1 Genetik ve Akrabalı Yetiştiricilik Etkisi

¹ Veteriner Hekim, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, selinisman00@gmail.com, ORCID: 0009-0003-4006-8747.

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, ecekoldas@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9631-8501.

Sağlıklı yavru elde etmek için öncelikle en uygun ebeveynler tercih edilmelidir. Ebeveynler seçilirken genetik özellikleri dikkate alınmalıdır. Kalıtsal hastalıklar ve konjenital malformasyonlar, doğurganlık oranı ile doğum sırasında yaşanan problemler tespit edilmelidir. Annelik yeteneği gelişmemiş dişiler ebeveyn olarak seçilmemelidir.

Akrabalı yetiştiricilik yetiştiricinin istediği özellikleri korumasını ve gelecek nesillere aktarılmasını sağlar. Homozigotluğu arttırarak genetik çeşitliliği azaltır (Erofeeva vd., 2022). Akrabalı yetiştiriciliğin istenen özellikleri nesiller boyu devam ettirmesi avantajıyken; doğurganlık oranının düşmesine, yavru sayısının ve yavruların yaşama şansının azalmasına sebep olması dezavantajları olarak kabul edilir (Casal, 2022). Brakisefalizm, distosi, doğum ağırlığı, bağışıklık, büyüme hızı diğer nesillere aktarılan özelliklerden bazılarıdır.

2.2 Aşı ve Antiparaziter Uygulama Durumu

Anne adaylarının aşılınması yavrular için hayati önem taşır. Aşılınmamış dişiler virüslere karşı savunmasızdır. Bu nedenle yavru kaybı, erken doğum, ölü doğum ve neonatal ölümler görülebilir. Aşılama kolostrum kalitesini de etkileyerek yavruların bağışıklığında önemli rol oynar. Dişilerin aşıları üreme sürecinden en az 1 ay önce tamamlanmalıdır. Düzenli aşılama sayesinde çoğu hastalığın önüne geçildiği gibi görülme sıklığı da oldukça azalmıştır (Münnich ve Küchenmeister, 2014). Aşıların annenin bağışıklık sistemini etkileme ve fetüse zarar verme ihtimallerinden dolayı gebelik döneminde aşılama genellikle önerilmemektedir (Schreiber vd., 2015).

2.2.1 Yavru Köpeklerde Sık Görülen Bazı Hastalıklar

Yavru köpeklerde sık görülen virüslerden biri herpesvirüstür. Gebeliğin son döneminde yavru kayıplarına veya

ölü doğumlara neden olabilir. Doğan yavrular enfekte doğabilir veya ilk 3 haftalık süreçte bu virüse yakalanabilirler. Herpesvirüs tespit edilen yavru köpeklerde karın ağrısı, ağlama, 1-2 gün içinde de ölüm görülür (Krogenæs vd 2014).

Köpeklerde enfeksiyöz hepatitisin etkeni adenovirüstür. Yavru köpekler adenovirüs ile intrauterin dönemde veya doğum sırasında enfekte olabilirler (Kustritz, 2012).

Köpeklerde Canine Distemper Virus'a bağlı olarak şekillenen Gençlik Hastalığı'nın görülme sıklığı aşılama ile önemli ölçüde azaltılmıştır. Yavru köpeklerde hastalığın ilerleyişi hızlı şekillendiğinden teşhisi genelde nekropsi ile yapılmaktadır (Kustritz, 2012).

2.2.2 Yavru Kedilerde Sık Görülen Bazı Hastalıklar

Yavru kedilerde üst solunum yolu enfeksiyonuna sebep olan etkenler herpesvirüs, calicivirüs, *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydia psittaci* ve bazı mantarlardır. Taşıyıcı annelerde doğum esnasında şekillenen stres, etkenlerin anneden bağışıklık sistemleri henüz gelişmemiş olan yavrulara bulaşmasında kilit bir rol oynamaktadır (Hoskins, 1993).

Kedilerin diğer önemli hastalığı olan panlökopeninin etkeni parvovirüstür. Parvovirüs fetusa annenin dolaşımından intrauterin yolla veya neonatal dönemde annenin de içinde bulunduğu çevreden bulaşabilir (Yanmaz ve Tekelioğlu, 2022).

Kedilerde retrovirüslerin sebep olduğu lösemi hastalığı doğum öncesi dönemde intrauterin bulaş, emzirme sırasında laktojenik bulaş ve her yaşta yakın temas ile bulaşabilir. İntrauterin bulaşma sonucu yavrular doğmadan enfekte olmaktadır ve bunun sonucunda fötusun rezorbsiyonu, abortus, neonatal ölüm ve fading kitten sendromu gelişebilir. FeLV enfeksiyonu sonucu yavrularda gelişme geriliği görülebilmektedir (Skyes ve Hartmann, 2014).

Yenidoğan yavrularda mortalite oranını oldukça yükselten sebeplerden biri olan neonatal sepsisin yetersiz kolostrum alan yavrularda görülme olasılığı çok yüksektir. Neonatal sepsis oluşturan etkenler *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Pasteurella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Brucella spp.* ve *Salmonella spp.*'dir. Bu etkenlerin vücuda giriş noktası genellikle umbilicustur (Kustritz, 2012).

Çiftleşmeden önce dişilerde varsa endoparazitler tedavi edilmelidir. Parazitler plasental, laktojenik ve çevresel yolla bulaştığından gebelik öncesi ve gebelik sırasında antiparaziter uygulamalar yapılmalıdır. Gebeliğin 45. gününde ve doğumun gerçekleştiği günde fenbendazol ile antiparaziter uygulama yapılmalıdır (Pereira vd., 2022).

2.3 Materyal Yaş

Maternal yaş gebe kalma, gebelik sürecinin idamesi ve ayrıca yenidoğanların sağlığı ve bakımı üzerinde etkilidir. İleri yaştaki kedi ve köpeklerde östrus döngüsünde düzensizlikler, kalitesiz oositler, yetersiz embriyo gelişimi, güç doğum, güçsüz ve zayıf yavru doğumu görülebilir. Annenin yaşı ayrıca annelik davranışlarını da etkilemektedir. İlk doğumu olan genç anneler tecrübesiz olduklarından yavru bakımında desteğe ihtiyaç duyabilirlerken daha önce doğum yapmış anneler desteksiz yavrularıyla ilgilenebilirler. Benzer şekilde yavru bakımında genç anneler daha enerjik ve aktifken, yaşlı anneler daha tecrübeli ve sabırlıdırlar (Rickard, 2011).

Anne yaşının 6 ve üzerinde olması halinde yavrularında neonatal ölüm oranının yüksek olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Mugnier vd 2020). Ayrıca annenin yaşının

yenidoğanların kan şekeri üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Genç (<4 yaş) dişi köpeklerin yavrularının ortalama kan glikoz seviyesi 125 mg/dL iken, 4-6 yaş aralığındaki dişi köpeklerin yavrularında 97 mg/dL'dir. 6 yaşından büyük dişilerin yavrularında ortalama glikoz konsantrasyonu ise 82 mg/dL olarak ölçülmüştür. Yenidoğanlarda kan glikoz seviyesinin 92 mg/dL'nin altında olması yavruların büyük çoğunluğunda ölüme sebep olduğundan anne yaşı neonatal ölüm oranıyla ilişkilendirilmektedir (Mila vd., 2017).

2.4 Beslenme

Dişi kedi ve köpeklerin beslenmesi hem gebelik öncesi dönemde hem de gebelik ve doğum sonrası süreçte anne ve yavruların sağlığı için oldukça önemli bir yere sahiptir. İyi beslenen dişinin vücut kondisyonu iyidir, bağışıklığı güçlüdür, hastalıklara karşı dirençlidir. Üreme performansı beslenme ile doğrudan ilişkilidir. Dengeli ve düzenli beslenen dişilerin östrus siklusu daha düzenlidir, oositleri daha sağlıklıdır. Böylece iyi beslenen dişilerde fertilizasyon şansı artmaktadır. Yetersiz beslenme anovulasyon, düşük gebelik oranları, embriyonik ve neonatal ölümlere neden olabilir. Bununla birlikte annenin aşırı beslemesi de önerilmemektedir. Obez kedi ve köpeklerde doğurganlık oranının düşük olduğu, güç doğum ve perinatal ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Rickard, 2011).

Gebelikte annenin günlük kalori ihtiyacında %25-50 oranında artış gözlemlenmektedir. Bu artış gebelik sırasında şekillenen enerji, protein, vitamin ve mineral ihtiyaçlarından kaynaklanmaktadır (Feldman ve Nelson, 2004). Gebelik döneminde kedi ve köpeklerin dengeli bir diyetle beslenmesi önem arz eder. Özellikle yüksek kaliteli proteinler, esansiyel yağ asitleri, vitamin ve mineraller intrauterin gelişimde önemli yer tutmaktadır (Yıldız, 2024). Yetersiz beslenme durumunda intrauterin gelişim olumsuz etkilenerek embriyonik ölüm veya prematüre doğum oranının artmasına neden olmaktadır. K

vitamininin yetersizliği yenidoğanlarda hemorajik sendrom ile ilişkilidir. Kedilerde taurin eksikliği embriyonun rezorpsiyonuna, embriyonik ölüme ve ölü doğumlara neden olabilir. Gebelikte yetersiz beslenme yavrunun gelişim üzerinde olumsuz etkilerinin yanı sıra maternal bağışıklığın zayıflamasına sebep olarak doğum sonrası enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır. Böylece yetersiz beslenen annenin sağlığında da olumsuz etkiler şekillenebilmektedir

Gebelikte annenin yetersiz diyetle beslenmesinden kaçınılması gerektiği gibi aşırı takviye verilmesi de uygun değildir. Aşırı beslenme durumunda şekillenen obezite sonucunda güç doğum ihtimali artmaktadır. A vitamininin fazla alınması konjenital anomalilere sebep olabilir. Bunlardan bazıları fetal mumifikasyon, yavruların zayıf doğması, damak yarığı (palatoşizis), kıvrık kuyruk, kulak deformiteleri ve sinir sistemi malformasyonları olabilir (Pereira vd., 2022). D vitamininin fazla alınması fetüsün kemik gelişimi ve kardiyovasküler sistemde sorunlara sebep olabilir. Örnek olarak erken bingıldak kapanması, doku kalsinozu, mine hipoplazisi ve supravavüler stenoza verilebilir.

Gebelik ve laktasyon sürecinde kalsiyum ve protein tüketiminin fazla olması annede böbrek yükünü artırarak böbrek hasarı ve hastalıklarına neden olmaktadır. Ayrıca annede paratiroid hormon yetersizliği sonucunda puerperal hipokalsemi görülebilir. Puerperal hipokalsemi tablosu yavruda kas liflerinin gelişimini olumsuz etkileyerek “Yüzücü Yavru Sendromu”na (myofibrillar hipoplazi) neden olabilir.

Ancak dengeli ve doğru diyetle beslenen sağlıklı annelerden sağlıklı yavrular elde edilebilmektedir (Rickard, 2011).

2.5 Davranış ve Annelik İçgüdüğü

Doğuştan gelen annelik içgüdüğü yavruların sağlığı ve hayatta kalmaları için çok önemlidir. Yeterli annelik içgüdüğüne

sahip hayvanlar doğumu takiben ilk 2 gün boyunca kendi ihtiyaçları için kısa molalar dışında sürekli yavrularıyla olurlar. Takip eden günlerde sık ve yoğun bir emzirme döngüsü bulunmaktadır. Anne yavruları emzirir, temizler, ürinasyon ve defekasyonlarını uyarır (Ay ve Fındık, 2013; Seyrek İntaş ve Emre, 2013). Bir aylık yaştan sonra yavrular artık süttten kesilmeye başlarlar. Anne eğer serbest dolaşımli bir hayvan ise yavruları için avlanır. Bir stres veya tehlike durumunda yavruları bulundukları bölgeden daha güvenli yere taşır. Kısacası annelik içgüdüsüne sahip anneler yavrularını besler, büyütür ve korurlar (Fayed, 2011).

İlk kez doğum yapan, bulunduğu çevresel koşullar uygun olmadığı için stres altında bulunan veya annelik içgüdüsü iyi gelişmemiş olan anneler yavrularına iyi bakamayabilir, onları kabul etmeyebilir, hatta saldırabilirler (Veronesi ve Fusi, 2022). Bu durumda yenidoğanların hayatı riske gireceğinden devreye hayvan sahibi veya yetiştiriciler girmelidirler. Gözlem sonucu olumsuz davranışlara sahip olduğu belirlenen annelerden yeniden yavru almaktan kaçınılması tavsiye edilmektedir (Konde vd., 2015). Annenin yavruyu reddetmesi sonucu yeterli kolostrum alamayan yavruarda bağışıklık sistemi yeterli düzeyde gelişemez ve yavrular hastalıklara karşı savunmasız bir hale gelirler (Mila vd., 2014).

2.6 Laktasyon

Laktasyon süreci yavruların gelişimi ve bağışıklıkları açısından hayati önem taşımaktadır. Maternal hipofizin ön lobundan salgılanan prolaktin süt üretimini teşvik ederken, hipofizin arka lobundan salgılanan oksitosin süt salınımını sağlar. Doğum sonrası progesteron seviyesinin düşmesi prolaktin ve oksitosin hormonlarının etkilerini artırarak laktasyonu başlatmaktadır. Yavrunun emmesi ile oksitosin salınımı uyarılır ve süt akışı desteklenir. Doğumdan sonra ilk 24

saat içinde salgılanan kolostrum immunglobulinler açısından zengindir. Bu, yavrunun pasif bağışıklığı kazanmasını sağlar. Laktasyon süresi kedi ve köpeklerde ortalama 6-8 haftadır. Bu dönemde anne daha fazla enerjiye ve besine ihtiyaç duyduğundan yüksek kaliteli, enerji ve protein açısından zengin öğünler içerecek besinler ile beslenmelidirler (Kaya vd., 2021).

İlk kez doğum yapan, sezaryenle doğum yapan veya stres altında bulunan kedi ve köpeklerde geçici olarak agalaksi veya hipogalaksi görülebilir (Pereira vd., 2022). Bazı annelerde meme bezindeki fizyolojik bozukluklar, hormonal bozukluklar, bunlara eşlik eden hastalıklar, yetersiz beslenme, fizyolojik uyaranlara yanıt verememe gibi durumlar sonucu kalıcı agalaksi şekillenebilir (Köse ve Tekeli, 2013). Kolostrumdaki immunglobulinlerin yenidoğandaki emiliminin en yüksek olduğu zaman doğumdan sonraki ilk 8-12 saattir. Bu süreçte annede agalaksi veya hipogalaksi görülmesi kolostrumdaki immunglobulinlerin emilimini engellemektedir (Chastant--Maillard vd., 2012). Sonuçta yavruda pasif bağışıklık yeterli düzeyde gelişemediğinden yavrular hastalıklara karşı savunmasız kalacak ve neonatal ölüm insidansı artacaktır. Bunun yanında sütün üretilmemesi veya yetersiz üretilmesi sonucu yavrularda hipotermi, hipoglisemi, dehidrasyon ile karakterize neonatal triad tablosu da şekillenmektedir.

Agalaksi ve hipogalaksi durumlarında laktogenezi sağlama amacıyla tedaviye başlanmalı ve bu süreçte yavrunun pasif bağışıklığını sağlamak için kaynak bulunmalı veya anne sütü yerine geçebilecek besin takviyelerinden faydalanılmalıdır (Keller, 2017).

3. YENİDOĞAN SÜRECİ

Yenidoğan dönemi; köpeklerde yaşamın ilk iki haftasını, kedilerde ise ortalama postpartum 10 günlük bir süreyi ifade eder. Bu dönemde yenidoğanlar hayati ihtiyaçları için tamamen

anneye bağıdırlar. Neonatal dönemde yeni doğan yavruların sağıık durumları; ebeveynlerinin genetik potansiyeli, annenin sağıık durumu, gebelik süreci boyunca annenin beslenmesi ve herhangi bir farmakolojik tedavi alıp almadığı, f  tal gelişimin tipi ve doğuma yardım gibi çeşitli fakt  rlere bağııdır (Marti, 2008). Yenidoğan   l  m oranı doğumdan sonraki ilk g  n en y  ksektir. Bu oran postpartum 3. g  nden sonra azalır. Yenidoğanların ilk g  nlerdeki sağıık durumu ilerleyen d  nemdeki hayatta kalma oranlarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu d  nemdeki uygun bakım, besleme, g  zlem ve gerektiğinde doğıru m  dahaleler ile yavrunun yaşam kalitesi artmakta ve neonatal mortalite oranı azalmaktadır (K  se ve Tekeli, 2013). Yenidoğanın sağıık durumunun değıerlendirilmesinde kullanılan muayeneler ve bu muayenelerde kullanılan referans değıerleri ş  nlardır:

3.1 Fiziksel Muayene

Yenidoğanları hastalıklardan korumak ve kayıpları   nlemek amacıyla doğumdan sonraki ilk saatlerde fiziksel muayene yapılmalı ve bulgular kaydedilmelidir. Yenidoğanların v  cut ağırlıkları hassas terazilerde tartılmalı, v  cut sıcaklıkları   l   meli, mukoza renkleri değıerlendirilmeli, kalp ve solunum sayı ve hızları belirlenmelidir. Yavruların palpasyon ile abdominal organları muayene edilmeli, genital ve anogenital b  lgeler doğmasal anomali olasılığına karşı kontrol edilmeli, n  rolojik refleksler değıerlendirilmeli, ekstremitelerinin simetrisisi, kas tonusu ve hareket yetenekleri kontrol edilmelidir (Pereira vd., 2024).

3.2 Vital Parametreler

Doğıumdan hemen sonra yenidoğanın vital parametreleri d  zenli ve sistematik fiziksel muayeneler ile değıerlendirilerek kaydedilmelidir (Hıbaru vd., 2022). Vital parametrelerdeki

değişikliklerin erken dönemde saptanması yenidoğan için hayati önem taşımaktadır. Özellikle yenidoğan triadı olarak adlandırılan hipotermi, hipoglisemi ve dehidrasyon tablosunun bu ölçümler ve takipler sonucundan erken saptanmasıyla yenidoğan ölümleri önemli düzeyde azaltılabilir.

Yenidoğan kedi ve köpek yavruları vücut yüzeyinin kütlelerine oranla fazla olması, yağ oranının az olması, sıvı tüketimleri yüksek olmasına rağmen terlemenin yetersiz olması gibi nedenlerden ötürü vücut ısılarını sabit tutmakta zorlanırlar (Wilborn, 2008; Gültiken ve Anadol, 2018). Vücut sıcaklığı yenidoğanlarda ilk hafta 35°C- 37.2°C iken 2 ve 3. haftalarda 36.1°C- 37.8°C, 4. haftada ise 37.2°C- 38.3°C'dir (Lopate ve Seksel, 2012).

Doğumdan sonra ilk 60 saniye içinde spontane solunum başlamalıdır. Sağlıklı yenidoğanlarda müköz membranların kırmızı veya koyu pembe renkte olması beklenir. Spontane solunum gerçekleşmediği takdirde müköz membranlar siyanotik bir hal alır. Bu durumda suni teneffüs ile veya entübe edilerek yavrunun 10 saniyede bir solunum yapması sağlanmalıdır. Spontan solunum yapabildiği halde mukozaları siyanotik hal alan yenidoğanlara dakikada 1 litre olacak şekilde maskeyle oksijen desteği verilmelidir (Johnson ve Casal, 2012). Solunum sayısı ilk hafta 10-18/ dakika iken 2 ve 3. haftalarda 18-36/dk, 4. haftada ise 16-32/dakika aralığındadır (Lopate ve Seksel, 2012).

Yenidoğanın kalp ritmi düzenli sinüs ritmi şeklindedir. Vagal refleks neonatal 2. haftada gelişmeye başlayacağından kalp ritmi solunum değişimleri ile paralellik göstermemektedir. Yeni doğanlarda 200-250 atım/dk olan kalp atım sayısı değeri 2 hafta sonra 100-140 atım/dk'a düşmektedir (Grundy, 2006).

Yenidoğan kedi ve köpeklerde bazı yaşamsal parametreler aşağıda bulunan Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. *Yenidoğan döneminde yavru köpek ve kedilerde yaşamsal parametreler* (Pereira vd., 2024).

Parametre	Yavru Köpekler	Yavru Kediler
Kalp Atım Hızı	200 - 260 atım/dk	200 - 280 atım/dk
Solunum Hızı	15 - 40 solunum/dk	40 - 160 solunum/dk
Vücut Sıcaklığı		
1. hafta	35,0- 37,2 °C	—
2. ve 3. Haftalar	36,0- 37,8 °C	—
4. hafta	37,2- 38,3 °C	—
Kan Basıncı	50- 70 mmHg	—

3.3 Yenidoğan Refleksler

Yenidoğanlar gelişimlerini sağlıklı bir şekilde tamamlamak için güçlü reflekslere sahip olmalıdırlar. Temel nörolojik refleksler emme, arama ve doğrulma refleksleridir. Emme refleksi muayenesinde hekim parmağını yavrunun ağzına yerleştirir. Sağlıklı bir yavrudan beklenen kuvvetlice emmesi ve vakum oluşturmasıdır (Pereira vd., 2024). Arama refleksi hekimin elini yenidoğanın yüzüne yaklaştırmasıyla kontrol edilir. Sağlıklı bir yavru el yüzüne yaklaştığında memeyi arama refleksi göstermelidir. Isısı ayarlanmış yumuşak bir zemine sırtüstü yatırılan yenidoğan vücudunu doğrultup hızla yüzüstü pozisyona geçiyorsa doğrulma refleksi iyi demektir.

Yenidoğanların diğer nörolojik refleksleri yürüme, magnum ve landau refleksleridir. Yürümeye refleksi yavrunun tam olarak yürüyebildiği 14-16. günden itibaren tamamen gelişmesine rağmen yenidoğanda memeye ulaşmak için göğüs ve karın bölgesini sürükleyerek emeklemeye çalışması refleksin varlığını göstermektedir. Magnum refleksi muayenesinde

yenidoğanın başı yana döndürölür. Bu sırada başın döndürölüdüğü taraftaki alt ve üst ekstremitelere ekstansiyon, karşı taraftaki ekstremitelere fleksiyon beklenir. Ayrıca yenidoğanın başını lateral pozisyondan doğal pozisyonuna çevirme çabası olmalıdır. Magnum refleksi üst ekstremitelere alt ekstremelerden daha bariz şekilde gözlemlenir. Landau refleksi muayenesinde yenidoğan avuç içine yüzüstü pozisyonda yatırılır. Opistotonus, alt ekstremeler ve kuyrukta ekstansiyon görölmesi beklenir (Casal, 2010). Magnum ve landau refleksleri ilk 3 hafta gözlemlenir. Eğer daha sonra da gözlemleniyorsa bu yavrunun nörolojik gelişimindeki bir gecikmeye veya sorunun varlığına işaret eder.

Yenidoğan refleksleri sağlıklı yavru da görölmesi gereken yanıtlardır. Bu yanıtlar alınmıyorsa yenidoğan detaylı muayene edilmelidir (Rickard, 2011). Yenidoğanlarda muayene edilen refleksler ve muayene şekilleri hakkında detaylı bilgiler Tablo 2 ve Tablo 3 'de verilmiştir.

Tablo 2. Yenidoğanlarda Refleksler (Casal,2010).

	Uygulama Yöntemi	Beklenen Yanıt	Görölme Zamanı	Klinik Önemi
Emme	Parmağın ucunun ağıza yerleştirilmesi	Güçlü vakum oluşturarak emme hareketi	Doğumdan itibaren	Zayıf refleks: hipoglisemi, hipotermi, dehidrasyon riskini artırır
Arama	Elin yüz çevresine yaklaştırılması	Memeye yönelerek aktif arama davranışı	Doğumdan itibaren	Emme refleksiyle birlikte değerlendirilir; beslenme isteğini gösterir
Doğrulma	Yenidoğanın sırtüstü yatırılması	Vücudu düzleştirerek hızla	Doğumdan itibaren	Gelişmiş refleks: normal

		yüzüstü pozisyona dönmesi		nörolojik gelişim göstergesi
Yürüme	Doğrudan gözlem: yenidoğanın memeye yönelmesi sırasında yüzme benzeri hareketleri	Göğüs ve karın sürünerek hareket; memeye yönelme	Doğumdan itibaren	Zayıf refleks: düşük canlılık göstergesi; 14-16 günde ayakta durma başlar
Magnum	Başın yana çevrilmesi	Aynı taraftaki ekstremitelerde ekstansiyon, karşı tarafta fleksiyon	Doğum-3. haftaya kadar	Refleksin devamı: nörolojik gelişim geriliği belirtisi
Landau (Fok Duruşu)	Yenidoğanın yüzüstü şekilde avuç içinde desteklenmesi	Vücutta yaylanma (opistotonus), pelvik ekstremitelerde ve kuyrukta ekstansiyon	Doğum-3. haftaya kadar	Normal gelişimde kaybolur; kalıcılığı gelişimsel bozukluk işareti olabilir

Tablo 3. Yenidoğan köpek ve kedi nörolojik muayenede kontrol edilen refleksler (Casal, 2010).

Refleks çeşitleri	Zaman	Açıklama
Baskı refleksi	Doğumdan hemen sonra	Yavru kafasına bastırıldığı zaman, ele doğru kafasını iter
Dönme refleksi	Doğumdan hemen sonra	Yavru arkasına döndürüldüğü zaman kendi sağına döner
Emme refleksi	Doğumdan hemen sonra	Yavru patilerini emer
Ekstensor refleksi		Yavru dorsal pozisyonda iken arka ayaklarından birine baskı uygulandığı zaman diğer ayakta adduksiyon gözlenir
Lumbal refleksi		Yavrunun kuvvetli

		biçimde lumbal bölgesine bastırıldığında, yavru hareket eder ve bağırır
Boyun refleksi		Yavrunun boynu bir tarafa büküldüğünde ve yavru torakstan tutulduğunda, aynı tarafa doğru yavru bacaklarını gerer. Yavrunun kafası dorsale doğru yatırıldığında zaman ön bacaklarını gerer ve arka bacaklarını da vücuda yaklaştırır (adduksiyon)
Büyük (magnus) refleksi		Yavru dorsal pozisyonda iken kafası bir tarafa eğildiği zaman arka ve ön bacakların aynı tarafa çevrilmesi üzerine bacaklar diğer tarafa döner
Anogenital refleksi		Yavru pamukla ya da bir bezle anogenital bölgesi uyarıldığında, yavruda defekasyon ve ürinasyon gözlenir
Atlama refleksi	2–4 günlükten itibaren	
Tehdit refleksi	2–16 haftalar arasında	
Korneal ve palpebral refleksi	Gözler açıldıktan itibaren	
Ekstensor tonus	4 günlükten itibaren	Yavru kafasından tutulduğu zaman arka bacaklarını gerer ve esnetir
Fleksör tonus	3–4 günlük olana kadar	Yavru kafasından tutulduğu zaman arka bacaklarını kendine doğru çeker (adduksiyon)

4. SONUÇ

Yenidoğan döneminin olağan seyrini bilmek ve henüz gebelik döneminde anneye ait risk faktörlerinin analizini yapabilmek süreci atlatmada kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda daha sağlıklı nesiller elde edilebilmesini garanti altına almak açısından bu kritik risklerin öneminin farkında olunması ve gerekli önlemlerin alınması tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ay, S.S., & Fındık, M. (2013). Perinatal Dönemde Anne ve Yavrulara Gösterilecek Özen, M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rişvanlı, A. Köker (Ed.), *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji* (s, 409-422), Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık.
2. Casal, M. (2010). Clinical approach to neonatal conditions. *BSAVA manual of canine and feline reproduction and neonatology* (p, 147-154), BSAVA Library.
3. Casal, M. L. (2022). Consequences of inbreeding and implications for reproductive fitness. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24, 847–852. doi: 10.1177/1098612X221118755.
4. Chastant-Maillard, S., Freyburger, L., Marcheteau, E., Thoumire, S., Ravier, J. F., & Reynaud, K. (2012). Timing of the intestinal barrier closure in puppies. *Reproduction in domestic animals*, 47, 190-193. doi: 10.1111/rda.12008.
5. Erofeeva, M.N., Alekseeva, G.S., Kim, M.D., Sorokin, P.A., & Naidenko, S.V. (2022). Inbreeding coefficient and distance in MHC genes of parents as predictors of reproductive success in domestic cat. *Animals*, 12, 165. doi: 10.3390/ani12020165.
6. Feldman, E.C., & Nelson, R.W. (2004). Breeding, pregnancy and parturition. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (s, 547-572), Philadelphia, PA: Saunders.
7. Grundy, S.A. (2006). Clinically relevant physiology of the neonate. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(3), 443-459. doi: 10.1016/j.cvsm.2005.12.002.

8. Gültiken, N., & Anadol, E. (2016). Yenidoğan kedi ve köpeklerde resusitasyon girişimleri ve köpeklerde APGAR skorlama sistemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2):159-169.
9. Hoskins, J.D. (1993). Feline neonatal sepsis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 23(1), 91-100. doi: 10.1016/s0195-5616(93)50006-2.
10. Johnson, C.A., & Casal, M.L. (2012). Neonatal Resuscitation: Canine and Feline. C. Lopate (Ed.), *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets* (p, 77-92), Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, doi:10.1002/9781118997215.ch6
11. Kaya, S., Akın, G., & Kaçar, C. (2021). Öksüz köpek ve kedi yavrularında neonatal besleme: geleneksel derleme. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(1), 49-58. doi: 10.5336/vetsci.2020-78808
12. Keller, S. (2017). The effect of metoclopramide treatment on serum prolactin levels, milk composition and yield, and puppy growth rate in bitches during the first week of lactation. (Dissertation, University of Zurich, Zurich)
13. Konde, A.M., Gitau, G.K., Kiptoon, J., & Gakuya, D. (2015). Puppy morbidity and mortality among breeding kennels in Nairobi, Kenya. *Journal of Veterinary Science and Research*, 1(4), 19.
14. Köse, A.M., & Tekeli, T. (2013). Köpek ve kedi yavrularından neonatal dönemde karşılaşılan sorunlar. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi*, 8(2),158-165.
15. Krogenæs, A., Rootwelt, V., Larsen, S., Renström, L., Farstad, W., & Lund, A. (2014). A serological study of canine herpesvirus-1 infection in a population of breeding bitches in Norway. *Acta veterinaria Scandinavica*, 56(1), 19. doi: 10.1186/1751-0147-56-19.
16. Kustritz, M.V.R. (2012). Canine Neonatal Disorders. C. Lopate (Ed.), *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets* (p, 129-144) , Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, doi: 10.1002/9781118997215.ch8
17. Lopate, C., & Seksel, K. (2012). Canine neonatal physiology, behavior and socialization. C. Lopate (Ed.), *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets* (p, 93-127). Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, doi: 10.1002/9781118997215.ch7
18. Mila, H., Feugier, A., Grellet, A., Anne, J., Gonnier, M., Martin, M., Rossig, L., & Chastant-Maillard, S. (2014). Inadequate passive immune transfer in puppies: definition, risk factors and prevention in a large multi-breed kennel. *Preventive Veterinary Medicine*, 116(1-2), 209-213. doi: 10.1016/j.prevetmed.2014.05.001.

19. Mila, H., Grellet, A., Delebarre, M., Mariani, C., Feugier, A., & Chastant-Maillard, S. (2017). Monitoring of the newborn dog and prediction of neonatal mortality. *Preventive veterinary medicine*, 143, 11-20. doi:10.1016/j.prevetmed.2017.05.005.
20. Münnich, A., & Küchenmeister, U. (2014). Causes, diagnosis and therapy of common diseases neonatal puppies in the first days of life: cornerstones of practical approach. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(2), 64-74. doi: 10.1111/rda.12329
21. Pereira, K.H.N.P., Fuchs, K.D.M., Corriedale, J.V., Chiacchio, S.B., & Lourenço, M.L.G. (2022). Neonatology: topics on puppies and kittens neonatal management to improve neonatal outcome. *Animals*, 12(23), 3426 doi: 10.3390/ani12233426.
22. Pereira, K.H.N.P., Fuchs, K.D.M., Mendonça, J.C., Xavier, G.M., Camara, D.R. ve ark. (2024). Neonatal clinical assessment of the puppy and kitten: how to identify newborns at risk. *Animals*, 14, 3417. doi: 10.3390/ani14233417.
23. Schreiber, P., Sanquer, A., Martin, V., Fontaine, C., & Gueguen, S. (2015). Vaccines for pregnant bitches and their offspring. *Journal of Veterinary Science & Medicine*, 3(2), 1- 6.
24. Rickard, V. (2011). Birth and the first 24 hours. ME Peterson, MA Kutzler *Small Animal Pediatrics* (p, 11-19), Missouri: ElsevierSaunders.
25. Seyrek İntaş, K., & Emre, B. (2013). Perinatal Dönemde Anne ve Yavrlara Gösterilecek Özen. M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker *Köpek ve Kedilerde Doğum ve Jinekoloji* (s, 197-209). Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık.
26. Skyes, J.E., & Hartmann, K. (2014). Feline leukemia virus infections. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*, 44(6), 1041-1058. doi: 10.1016/B978-1-4377-0795-3.00022-3
27. Wilborn, R.R. (2018). Small animal neonatal health. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(4), 683-699. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.02.011
28. Veronesi, M.C., & Fusi, J. (2022). Feline neonatology from birth to commencement of weaning- what to know for successful management. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 24, 232-242. doi: 10.1177/1098612X221079709.
29. Yanmaz, M.R., & Tekelioğlu, B.K. (2022). Feline Panlökopeni (FP) enfeksiyonuna güncel yaklaşımlar. A. Sarman *Sağlık Bilimleri Aşarında Uluslararası Araştırmalar XII* (s, 115-130). İstanbul: Eğitim Yayınevi.

30. Yıldız, S. (2024). Yenidoğan kedi ve köpeklerde Apgar skorlaması ve yavru yaşam oranlarının karşılaştırılması (Yayımlanmış Yüksek lisans tezi), Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

TÜRKİYE VE DÜNYADA
SAĞLIK BİLİMLERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com