



2.CİLT

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. DİLEK ATİK

DR. ÖĞR. ÜYESİ HASAN BURAK KAYA

Sağlık Bilimleri Alanında Gelişmeler - 2

Editörler

**Doç. Dr. Dilek Atik
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Burak Kaya**

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Dilek Atik & Dr. Öğr. Üyesi Hasan Burak Kaya

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6618-59-9

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

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157 / B, 06480,
Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İçindekiler

BÖLÜM 1.....	9
İsatinin Biyokimyasal Önemi	
Katip Korkmaz	
BÖLÜM 2.....	19
Stevia rebaudiana'nın Biyokimyasal ve Terapötik Etkileri	
Katip Korkmaz	
BÖLÜM 3.....	29
Türkiye'de ve Dünyada Çocuk Beslenmesinin Önemi	
Aleyna Doğan & Gülcan Arusoğlu	
BÖLÜM 4.....	53
Çocuklarda Kabızlık	
Serkan Tursun & Ayşegül Alpcan	
BÖLÜM 5.....	65
Çocuklarda Çinko Eksikliği	
Ayşegül Alpcan & Serkan Tursun	
BÖLÜM 6.....	75
Endometriyozise Ağrı ve İnfertilite Dışında Genel Bakış	
Cemile Dayangan Sayan	
BÖLÜM 7.....	87
Yenidoğan Aort Koarktasyonuna Güncel Yaklaşım	
Melih Timuçin Doğan	
BÖLÜM 8.....	93
Akut Romatizmal Ateşe Güncel Yaklaşım	
Melih Timuçin Doğan	
BÖLÜM 9.....	99
Prematüre Bebeklerde Beslenme Türleri ve Hemşirelik Bakımı	
Aslınur Taşkın Güzelyazıcı & Evrim Kızılar	

BÖLÜM 10 121

Yara Değerlendirilmesinde Modern Uygulama ve Yaklaşımlar

Serap Gökçe Eskin

BÖLÜM 11 129

Yapay Zeka Çağında Hemşirelik Mesleğinin Geleceği: Hemşire Robotlar ile Hemşirelik Bakımı

Bahar Erdoğan

BÖLÜM 12 145

Anne Sütü ve Emzirme

Gülfer Doğan Pekince

BÖLÜM 13 161

Tıp Eğitiminde Formatif Değerleme

Hüseyin Selvi

BÖLÜM 14 175

Endodontik Tedavi Sonrası Renklenme: Nedenler ve Restoratif Çözümler

Ömer Hatipoğlu & Fatma Pertek Hatipoğlu & Özge Başar

BÖLÜM 15 187

Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Kardiyometabolik Sonuçları

Özlem Doğan & Neşe Çınar & Bülent Okan Yıldız

BÖLÜM 16 201

Kekiğin Farmakolojik Tedavide Kullanımı

Osman Kukula

BÖLÜM 17 209

Migrende Farmakolojik Tedavi

Osman Kukula

BÖLÜM 17 217

Mesleki Rehabilitasyona Genel Bakış

İbrahim Yavuz Tatlı & Cihan Caner Aksoy

BÖLÜM 18.....	231
Diz Osteoartrinde Telerehabilitasyon Uygulamaları	
Cihan Caner Aksoy & Emrah Afsar	
BÖLÜM 19.....	247
İliotibial Band Sendromu ve Fizyoterapi Rehabilitasyon Tedavi Yöntemleri	
Abdulkadir AYDIN	
BÖLÜM 20.....	263
Yoğun Bakımda Fizyoterapi	
Nazan Öztürk	
BÖLÜM 21.....	271
Yara İyileşmesinde Fizyoterapi	
Nazan Öztürk	
BÖLÜM 22.....	281
Serebral Görme Bozukluğu	
Şevval Sönmez & İsmail Uysal & Bircan Yücekaya	
BÖLÜM 23.....	297
Nar ve Sağlığımız	
Gülcan Arusoğlu	
BÖLÜM 24.....	307
Beslenme Modellerinin Sağlıklı Yaşlanma Üzerine Etkisi	
Şeyma Nur Ercan & Sevinç Bakan	
BÖLÜM 24.....	331
İnmede Erken Dönem Üst Ekstremitte Rehabilitasyonu ve Teknolojik Gelişmeler	
Nisa Kılıç Koçak & İsmail Uysal & Bircan Yücekaya	
BÖLÜM 24.....	345
Hipoterapinin Serebral Palsili Bireylerin Rehabilitasyonundaki Rolü ve Etkileri	
Aslınur Atalay & Metehan Yana	

BÖLÜM 25 363

**İklim Envanteri Odaklı Akıllı ve Sağlıklı Kent Uygulamaları: İç Anadolu
Örneği**

Hacer Aksungur Zengin & Tarık Özdemir & Emine Didem Evcı Kiraz

BÖLÜM 26 375

Dişlerde Sayı Anomalileri

Evgin Güven

BÖLÜM 27 393

Kanser Ağrısı ve Yaklaşım

Selim Yalçın & Turgut Kültür

BÖLÜM 28 405

Oosit Vitrifikasyonu

Miyase Erdoğan & Özcan Budak

BÖLÜM 29 421

Gelişimsel Dişsel Anomaliler

İrem Budak & Esra Öz

BÖLÜM 30 445

Günümüzde Tele Diş Hekimliğinin Önemi

Furkan Burkay Gürel & Esra Öz

BÖLÜM 31 473

**İneklerde *Escherichia Coli* ve *Staphylococcus Aureus* Nedenli Mastitis
İnsidensi ve Antibiyotik Dirençlilikleri**

Aslıhan Ayalp Erkan & Mustafa Hamza & Barış Güner

BÖLÜM 32 499

**Mikroplastiklerin Dişi Kedi ve Köpeklerde Olası Olumsuz Reprodüktif
Etkilerine Genel Bir Bakış**

Nevzat Saat & Esma Civelek

BÖLÜM 33 513

Osteokalsin, Osteopontin, Osteonektin ve Genital Sistem Üzerine Etkileri

Abdullah Said Tekin & Uğur Topaloğlu & Mehmet Erdem Akbalık

BÖLÜM 34.....	531
Sağlık Odaklı Liderlik ve Sağlıkta Stratejik Liderliğin Önemi	
Kazım Baş	
BÖLÜM 35.....	549
Yaşlı Bireylerde İşitme Kaybının Biliş Etkisi	
Tuğba Ural	
BÖLÜM 36.....	561
Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri	
Hamit Hakan Alp & Halil İbrahim Akbay	
BÖLÜM 37.....	585
Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florür	
Ayşegül Karahan & Burak Buldur	
BÖLÜM 38.....	613
Hayvan İstifçiliğinin Veteriner Hekim Perspektifinden Analizi	
Mehmet Yardımcı	
BÖLÜM 39.....	623
Beslenme Anketi Yöntemiyle Hemodiyaliz Hastalarının Günlük Tuz Alımı Hesaplanabilir mi?	
Emine Şener Aydın & Yunus Erdem & Ercan Türkmen	
BÖLÜM 40.....	637
Enerji Metabolizması ve Organlara Özel Enerji Sistemleri	
Handan MERT	
BÖLÜM 41.....	655
Uzun Kodlamayan RNA (lncRNA) Polimorfizmlerinin Hastalıklarla İlişkisi	
Didem Turgut Coşan	
BÖLÜM 42.....	667
Başarılı Yaşlanma ve Ruh Sağlığı Okuryazarlığı	
Arzu Karakaya & Meryem Koças	
BÖLÜM 43.....	679
Adli Odontoloji	
Hatice Kübra Koç Topcuoğlu	

BÖLÜM 44 691

Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar

Buğrahan Atıcı & Ayşe Şebnem Erenler & Önder Otlı

BÖLÜM 45 713

Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan Bireylerde MIF, FGF-23, FETUİN-A, HS-CRP Moleküllerinin Kardiyovasküler Risk Faktörleri Olarak Değerlendirilmesi

Sinem Kargün & Mehmet Çalan & Özlem Güngör & Sezer Uysal & Tevfik Demir



BÖLÜM 1

İsatinin Biyokimyasal Önemi

Katip Korkmaz¹

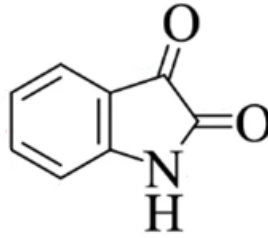
¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID: 0000-0002-3326-9255

Giriş

İsatin (1H-indol-2,3-dion), hem bitki hem de insan metabolizmasında bulunan doğal bir bileşik olup biyolojik olarak aktif birçok bileşene sahiptir. Genellikle indandion veya indolkinon olarak adlandırılan bir heterosiklik bileşiktir. Yapılan çalışmalarda isatin ve türevlerinin biyokimyasal etkiler gösterdiği görülmüştür. İsatinin biyokimyasal etkileri, genellikle metabolizmayı belirleyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. İsatinin; antimikrobiyal, antifungal, antikanser, anti-inflamatuar, antioksidan, antikonvülsan ve farmakolojik etkiler gibi birçok aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Anvar vd. 2024; Cernalmor vd. 2023).

1. İsatinin Yapısı

İsatinin moleküler konfigürasyonuna baktığımızda, bir diketonla kaynaşmış bir indol halkasından oluşan bisiklik yapıya sahiptir. Fonksiyonel grupların varlığı, çeşitli kimyasal modifikasyonlara olanak tanır ve reaktivitesini ve biyolojik aktivitesini artırmaktadır (Shu vd. 2024).



Şekil 1. İsatinin yapısı

İsatinin yapısında 1. pozisyonda bir azot atomu 2. ve 3. pozisyonlarda iki karbonil grubu olup biri altı üyeli, diğeri beş üyeli olmak üzere iki halkadan oluşmaktadır. Her iki halka da düzlemseldir ve 6 üyeli halka aromatik bir karaktere sahipken, beş üyeli halka ise anti-aromatik bir karaktere sahiptir. İsatin ilk olarak *Erdmann ve Laurent* tarafından nitrik ve kromik asit kullanılarak indigo'nun oksidasyon ürünü olarak izole edilmiştir. 200°C'de eriyen turuncu-kırmızı monoklinik prizma kristalleri şeklinde su, alkol veya asetik asitte kristalleşir. İnsanlarda adrenalin hormonunun metabolik bir türevi olarak bulunur ve ayrıca çeşitli türevleri bitkilerde doğal olarak bulunmaktadır. İsatin türevlerinin hazırlanmasında *Sandmeyer, Stolle, Gassman ve Martinet* gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca, son zamanlarda yeni ve çevre dostu sentetik yöntemlerde kullanılmaktadır. İsatin türevleri oksidasyon, halka genişlemesi, Friedel-Crafts reaksiyonu ve

aldol yoğunlaşması gibi belirli kimyasal reaksiyonlar göstermektedir (Kakkar 2019; Khan ve Shaily 2024; Nath vd. 2020).

2. İsatinin Metabolik Etkileri

İsatinin enerji üretim yolları üzerindeki etkilerine baktığımızda endojen bir indol olan isatinin sentezi, triptofan metabolizmasını içermekte olup beyinde nöroproteksiyon, nörotransmitter seviyelerinin modülasyonu, periferik dokularda ve vücut sıvılarında belirgin ve kesikli bir dağılıma sahiptir. İsatın, triptofan yan zincirinin bölünmesini ve indol çekirdeğinin oksidasyonunu içeren hem konakçı hem de bakteriyal yollar ile üretilir. İnsanlarda öncelikle karaciğer ve böbreklerde karbonil redüktaz tarafından metabolize edilir ve bu da 3-hidroksi-2-oksoindol oluşumuna yol açar (Medvedev ve Buneeva 2022; Usami vd. 2001).

İsatinin bilinen en güçlü in vitro etkileri atriyal natriüretik peptit (ANP) işlevi ve nitrik oksit sinyalleme sisteminin antagonisti olmasıdır. Monoamin oksidazın (MAO) inhibisyonu ve ANP sinyalinin modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilere sahip olup beyin sinaptozomlarındaki ATP seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Beyindeki isatinin belirgin dağılımı ve nörotransmitter sistemleriyle etkileşimi, nörodejeneratif hastalıklar ve strese bağlı bozukluklarda terapötik bir hedef olarak etki etmektedir (Globa vd. 2008; Medvedev vd. 2007).

İsatinin fizyolojik konsantrasyonları, natriüretik peptit (NPR) reseptör bağlanmasını ve NPR'ye bağlı sinyalleri engeller. NPR sinyalleme sisteminin isatin tarafından inhibisyonu, hidrolize edilemeyen bir ATP analogu tarafından zayıflatılır. Yapılan bir çalışmada, sıçan beyin sinaptozomlarının fizyolojik bir izatin konsantrasyonu ile kısa süreli inkübasyonunda, ATP'nin hızlı bir şekilde 3 katına çıkmasına neden olduğu görülmüştür. Böylece, isatin ATP birikimini indükler ve bu da isatini hem membrana bağlı hem de çözünür bağlanma bölgelerinden uzaklaştırabileceğini göstermektedir. NPR'lerin stres hormonu salınımını azalttığı bilinmektedir, bu düzenleyici döngü stres koşulları altında NPR sinyalleme sisteminin sürdürülmesinde rol oynayabilir ve böylece stres tepkilerinin kontrolüne katkıda bulunabilir (Globa vd. 2008).

3. İsatinin Enzimatik Etkileri

Heterosiklik yapıya sahip bir bileşik olan isatin, özellikle bir MAO inhibitörü olarak ve çeşitli biyolojik yolları düzenlemektedir. Proteinler ve enzimlerle etkileşimlerinde özellikle nörodejeneratif hastalıklar ve kanserin önlenmesinde terapötik etkileri görülmüştür (Prinsloo vd. 2023).

İsatinin hayvan modellerinde antioksidan ve anti-inflamatuar yolları geliştirerek hepatokarsinogenezi engellediği gösterilmiştir. Hücrel detoksifikasyon ve

stres tepkisi için çok önemli olan Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2) sinyal yolunu yukarı yönlü düzenler (Tawfik vd. 2022).

İsatin; insan mitokondriyal proteinleri, ferroşelataz ve adrenodoksin redüktaz arasındaki afinitiyi artırarak protein-protein etkileşimlerinde etkilidir. Etkileşime giren proteinlerin afinitesini düzenleyerek kompleks oluşumların düzenlenmesinde yer alabileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (Ershov vd. 2020). Memeli dokularında ve vücut sıvılarında yaygın olarak dağılmıştır ve isatin konsantrasyonları $<0,1$ ila $> 10 \mu\text{M}$ arasında önemli ölçüde değişmektedir. Ekzojen olarak uygulanan isatin in vivo olarak düşük toksisite, mutajenite ve genotoksisite ile karakterizedir. İsatinin çeşitli hücre kültürleri üzerindeki sitotoksik etkileri genellikle $100 \mu\text{M}$ 'yi aşan konsantrasyonlarda gözlenir.

İn vitro isatinin fizyolojik konsantrasyonları MAO ve ANP reseptörü guanilat siklazı inhibe eder, daha yüksek (nöroprotektif) konsantrasyonlar ($50\text{--}400 \mu\text{M}$) çeşitli (kötü huylu tümörler dahil) hücre hatlarının apoptozuna neden olur ve apoptozla ilişkili genlerin ifadesini etkiler. İsatın, deneysel hayvan modellerinde in vivo uygulandığında parkinsonizm ve tümör büyümesinin belirtilerini zayıflatır (Medvedev vd. 2018).

4. İsatinin Antioksidan Etkileri

İsatın, oksidatif stresin inhibisyonu ve hücreyel yolların modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla antioksidan özellikler göstermekte ve isatin'den türetilen Schiff bazları güçlü radikal temizleme yetenekleri sergilemektedirler. İsatın, anti-apoptotik Bcl2'nin hepatik ekspresyonundaki azalmayı ve pro-inflamatuar ve pro-apoptotik faktörlerdeki artışları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Böylece, detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu artıran ve karaciğer dokularındaki oksidatif stres belirteçlerini azaltan, Nrf2 sinyal yolunu yukarı yönlü düzenleyerek hücreyel antioksidan, anti-inflamatuar ve detoksifikasyon mekanizmalarını geliştiren ve kimyasal olarak indüklenen hepatokarsinogeneze karşı koruyucu etkiye sahip bir bileşen olduğu düşünülmektedir (Bakır vd. 2024; Tawfik vd. 2022).

Karaciğer kanseri tiplerinin yaklaşık %85'ini temsil eden hepatosit karsinomu kanserle ilişkili ölümlerin beşinci en yaygın nedeni arasındadır. İsatın karaciğer fonksiyonu değerlerinde karaciğer tümör biyobelirteçlerinin (CA19.9 ve AFP) serum seviyelerinde olumlu etkiler göstermiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde, isatin aracılı hepatokarsinogeneze karşı koruma, oksidatif stresin bir belirteci olan hepatik lipid peroksidasyonunda düşüş, glutatyon ve süperoksit dismutaz ekspresyonunun artışıyla antioksidan kapasitede bir azaltıcı etki göstermiştir. Pro-inflamatuar (TNF- α , NF- κ B) ve pro-apoptotik (p53, kaspaz 3) proteinlerdeki

artışlar engellenirken anti-apoptotik Bcl2 düzeylerinde koruma sağlanmıştır. Böylece, isatinin hücreSEL antioksidan, anti-inflamatuar ve detoksifikasyon mekanizmalarını geliştirerek kimyasal olarak indüklenen hepatokarsinogeneze karşı koruyucu etkisi belirlenmiştir (Islam vd. 2022; Tawfik vd. 2022).

5. İstatinin Genetik ve HücreSEL Etkileri

İstatinin kanser araştırmalarında önemli bir antikanser ajanı ve sağlıklı hücreler için koruyucu bir ajan olarak etkisi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerine baktığımızda IC50 ile HepG2 karaciğer kanseri hücreleri üzerinde apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan sitotoksik etkiler gösterdiği ve nöroblastom hücrelerinde ise isatin proliferasyonu, tümör baskılayıcı PTEN'in ekspresyonunu artırdığı ve kanser ilerlemesiyle ilişkili aşağı yönlü sinyal yollarını azalttığı görülmüştür (Cong vd. 2019; Zhang vd. 2019).

İstatinin hepatosellüler kanser hücre hattı olan HepG2 üzerindeki sitotoksik etkileri ve sağlıklı bir karaciğer hücre hattı olan AML12 üzerindeki sitotoksik ve koruyucu-proliferatif etkileri araştırılmıştır. HepG2 uygulamasında yara iyileşmesine, proliferasyonun baskılanmasına ve apoptozun tetiklenmesine yol açarken AML12 hücrelerinde ise benzer koşullar altında artış görülmüştür. Böylece, doğal isatinin karaciğer kanseri hücre hatlarında umut verici bir kanser karşıtı ve sağlıklı karaciğer hücreleri için koruyucu bir takviye ürün olma potansiyeli belirtilmiştir. İstatinin kanser hücreleri üzerindeki etkileri yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği belirtilmiştir (Şumnulu 2024).

6. İstatinin Antimikrobiyal Etkileri

İstatin ve türevleri önemli antimikrobiyal özellikler sergilemekte olup yapılan araştırmalarda isatin türevlerinin hem gram pozitif hem de negatif bakteriler dahil olmak üzere bir dizi mikroorganizmaya karşı etkili antibakteriyel ve antiviral aktiviteler gösterdiği bildirilmektedir. İstatin türevleri, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi patojenlere karşı güçlü antimikrobiyal etkiler göstermiştir (Nain vd. 2023).

İstatinin moleküler yapısından dolayı hibridizasyona izin vererek biyolojik aktivitesi artmakta ve yeni terapötik adayların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır (Shu vd. 2024). İstatin türevlerine metal şelasyonunun dahil edilmesinin antimikrobiyal güçlerini artırdığı, metal komplekslerinin kompleks olmayan formlarına kıyasla daha fazla aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Khalid vd. 2020). Flavonoid ve alkaloidler gibi diğer doğal bileşikler ile kıyaslandıklarında isatin türevleri

daha düşük toksisite ve dirençli suşlara karşı daha yüksek etkinlikleri nedeniyle dikkat çekmektedirler (Shaik vd. 2024).

7. İsatinin Yan Etkileri ve Toksikolojisi

İsatın, kimyasal yapısı nedeniyle birçok biyolojik bileşiğe farmakolojik olarak katkıda bulunurken, aynı zamanda yan etkilerin de oluşmasına yol açabilir. İsatinin klinik olarak kullanımında gözlemlenen yan etkilere baktığımızda genelde dozaj, uygulama yöntemi ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişiklikler olmaktadır. Klinikte başlıca yan etkilerine baktığımızda; gastrointestinal sistemde (yüksek dozlarda; bulantı, kusma ve diyare), alerjik reaksiyonlarda (kaşıntı, döküntü veya ödem gibi semptomlar), karaciğer ve böbrek üzerinde (fonksiyon bozuklukları) ve sinir sistemi üzerinde (baş dönmesi, baş ağrısı veya uykusuzluk gibi semptomlar) sorunlara yol açmaktadır (Nalini vd. 2011; Li vd. 2022; Cheke vd. 2022).

Toksikolojik etkilerine baktığımızda düşük dozlarda güvenli kabul edilse de, yüksek dozlarda toksik etkiler görülmüştür. Akut, kronik, reproduktif ve gelişimsel toksisite gibi sorunlara yol açmaktadır. İsatinin yan etkileri ve toksikolojik özellikleri önemli olup klinik kullanımında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Bireylerin isatin kullanmadan önce potansiyel riskleri değerlendirmeleri ve gerektiğinde uzman görüşü almaları gerekir. Böylece ileride yapılacak çalışmalarda isatinin güvenli kullanımını daha iyi anlamamıza ve potansiyel risklerin azaltılmasına katkı sağlanmış olunacaktır (de Matos Cândido-Bacani vd. 2011; Cândido-Bacani vd. 2013; Ibrahim ve Elsaman 2018).

Sonuç

İsatinin biyokimyasal etkileri üzerine yapılan araştırmalar ile bu bileşiğin çeşitli alanlarda terapötik bir ajan olarak potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Yapılacak daha fazla çalışma ile isatinin biyokimyasal mekanizmalarını daha iyi anlamamıza, isatin ve türevlerinin klinik uygulamalarını geliştirmemize, çeşitli hastalıklar için yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunulacaktır.

Kaynaklar

- Anwar, C., Kumar, U. V., Priya, D., Kunal, P., Jayashri, P., Rushikesh, G., & Vaibhavkumar, J. (2024). A Review on Isatin and Its Biological Activities. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 12(5), 21-32.
- Bakır, T. K., Çavuş, M. S., Muğlu, H., & Yakan, H. (2024). Synthesis, structure elucidation, antioxidant properties, and theoretical calculations of new Schiff bases–isatin derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 50(8), 3937-3962.
- Cândido-Bacani, P. D. M., Mori, M. P., Calvo, T. R., Vilegas, W., Varanda, E. A., & de Syllos Cólus, I. M. (2013). In vitro assessment of the cytotoxic, apoptotic, and mutagenic potentials of isatin. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 76(6), 354-362.
- Cenalmor, A., Pascual, E., Gil-Manso, S., Correa-Rocha, R., Suárez, J. R., & García-Álvarez, I. (2023). Evaluation of anti-neuroinflammatory activity of isatin derivatives in activated microglia. *Molecules*, 28(12), 4882.
- Cheke, R. S., Patil, V. M., Firke, S. D., Ambhore, J. P., Ansari, I. A., Patel, H. M., ... & Snoussi, M. (2022). Therapeutic outcomes of isatin and its derivatives against multiple diseases: Recent developments in drug discovery. *Pharmaceuticals*, 15(3), 272.
- Cong, S., Luo, H., Li, X., Wang, F., Hua, Y., Zhang, L., & Hou, L. (2019). Isatin inhibits SH-SY5Y neuroblastoma cell invasion and metastasis through PTEN signaling. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(7), 2446.
- de Matos Cândido-Bacani, P., dos Reis, M. B., Serpeloni, J. M., Calvo, T. R., Vilegas, W., Varanda, E. A., & de Syllos Cólus, I. M. (2011). Mutagenicity and genotoxicity of isatin in mammalian cells in vivo. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 719(1-2), 47-51.
- Ershov, P. V., Veselovsky, A. V., Mezentsev, Y. V., Yablokov, E. O., Kaluzhskiy, L. A., Tumilovich, A. M., ... & Ivanov, A. S. (2020). Mechanism of the Affinity-Enhancing Effect of Isatin on Human Ferrochelatase and Adrenodoxin Reductase Complex Formation: Implication for Protein Interactome Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7605.
- Globa, A. G., Glover, V., & Medvedev, A. E. (2008). Isatin causes a rapid accumulation of ATP in synaptosomes: Implication for stress and regulation of natriuretic peptide receptors. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2, 432-434.
- Ibrahim, S., & Elsaman, T. (2018). Cytotoxic and anticancer activities of indoline-2, 3-dione (Isatin) and its derivatives. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 21(2), 1-19.

- Islam, M. R., Akash, S., Rahman, M. M., Nowrin, F. T., Akter, T., Shohag, S., ... & Simal-Gandara, J. (2022). Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chemico-biological interactions*, 368, 110170.
- Kakkar, R. (2019). Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *MedChemComm*, 10(3), 351-368.
- Khalid, S., Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2020). Isatin endowed metal chelates as antibacterial and antifungal agents. *Sains Malays*, 49(8), 1891-1904.
- Khan, D., & Shaily. (2024). Recent advances in isatin-based chemosensors: A comprehensive review. *Luminescence*, 39(6), e4756.
- Li, C., Wang, J., Ma, R., Li, L., Wu, W., Cai, D., & Lu, Q. (2022). Natural-derived alkaloids exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis. *Pharmacological Research*, 175, 105972.
- Medvedev, A., & Buneeva, O. (2022). Tryptophan metabolites as mediators of microbiota-gut-brain communication: focus on isatin. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 922274.
- Medvedev, A., Buneeva, O., Gnedenko, O., Ershov, P., & Ivanov, A. (2018). Isatin, an endogenous nonpeptide biofactor: A review of its molecular targets, mechanisms of actions, and their biomedical implications. *Biofactors*, 44(2), 95-108.
- Nain, S., Mathur, G., Anthwal, T., Sharma, S., & Paliwal, S. (2023). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of new isatin derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 57(2), 196-203.
- Nalini, C. N., Deepthi, S. R., Ramalakshmi, N., & Uma, G. (2011). Toxicity risk assessment of isatins. *Rasayan Journal of chemistry*, 4(4), 829-833.
- Nath, R., Pathania, S., Grover, G., & Akhtar, M. J. (2020). Isatin containing heterocycles for different biological activities: Analysis of structure activity relationship. *Journal of Molecular Structure*, 1222, 128900.
- Prinsloo, I. F., Petzer, J. P., Cloete, T. T., & Petzer, A. (2023). The evaluation of isatin analogues as inhibitors of monoamine oxidase. *Chemical Biology & Drug Design*, 102(5), 1067-1074.
- Shaik, S., Chaudhary, M., Kaur, C., Kumar, R., & Singh, G. (2024). Isatin Derivatives: A Frontier in Antimicrobial Agents. *Letters in Organic Chemistry*, 21(4), 333-350.
- Shu, V. A., Eni, D. B., & Ntie-Kang, F. (2024). A survey of isatin hybrids and their biological properties. *Molecular Diversity*, 1-24.
- Şumnulu, D. (2024). Investigation of the molecular effects of isatin on HepG2 and AML12 cell lines. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 14(2), 394-401.

- Tawfik, N. G., Mohamed, W. R., Mahmoud, H. S., Alqarni, M. A., Naguib, I. A., Fahmy, A. M., & Ahmed, O. M. (2022). Isatin counteracts diethylnitrosamine/2-acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in male Wistar rats by upregulating anti-inflammatory, antioxidant, and detoxification pathways. *Antioxidants*, 11(4), 699.
- Usami, N., Kitahara, K., Ishikura, S., Nagano, M., Sakai, S., & Hara, A. (2001). Characterization of a major form of human isatin reductase and the reduced metabolite. *European journal of biochemistry*, 268(22), 5755-5763.
- Zhang, L., Sun, W., Cao, Y., Hou, L., Ju, C., & Wang, X. (2019). Isatin inhibits the invasion of human neuroblastoma SH-SY5Y cells, based on microarray analysis. *Molecular medicine reports*, 20(2), 1700-1706.



BÖLÜM 2

Stevia rebaudiana'nın Biyokimyasal ve Terapötik Etkileri

Katip Korkmaz¹

¹ Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID: 0000-0002-3326-9255

Giriş

Doğal bir tatlandırıcı olan *Stevia rebaudiana* (*S. rebaudiana*), *Asteraceae* familyasına ait bir dizi biyokimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir. *S. rebaudiana*, özellikle Brezilya ve Paraguay'da yetişen çok yıllık bir bitki türüdür. *Stevia* preparatları; taze ve kurutulmuş yapraklar, özütler ve sıvı konsantreler gibi farklı formlardan oluşmaktadır. *Stevia* özü, şekerden yaklaşık 200 ila 300 kat daha fazla tatlılığa sahiptir (Peteliuk vd. 2021; Singh ve Rao 2005).

Stevia'nın biyolojik olarak aktif bileşenlerine baktığımızda; *S. rebaudiana* yaprakları 30'dan fazla farklı steviol glikoziti içermekte olup bunlar arasında steviosid ve rebaudiosid A en yüksek tada sahip bileşikleridir. Ayrıca, *stevia* yapraklarından izole edilen glikozitler, steviosid, farklı tip rebaudiosid (A- F), steviolmonosid, rubusosid, dulcoside A ve steviolbiosit'lerde vardır (Marcinek ve Krejpcio 2015; Ali vd. 2024; Savita vd. 2004).

Stevia tatlı bileşiklere ek olarak proteinler, karbohidratlar, lipitler, diyet lifleri, yağlar, vitaminler ve fenolik bileşikler içermektedir. Ayrıca palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, linoleik ve linolenik yağ asitleri açısından zengin yağlar da içermektedir. C ve B₂ vitamini, folik asit dahil olmak üzere suda çözünen vitaminlerin önemli bir kaynağıdır. İnsan sağlığı için gerekli olan Zn, Fe, Ca, K, Na, Mg ve diğer mineraller gibi makro ve mikro elementler açısından da zengindir (Abou-Arab vd. 2010; Kim vd. 2011).

Stevia'nın insan sağlığında biyolojik etkileri çok yönlüdür ve geleneksel tatlandırıcılara faydalı bir alternatif olma potansiyeli vardır. Sadece düşük kalorili bir tatlandırıcı olarak değil, aynı zamanda kan şekeri ve lipid seviyelerinin düzenlenmesinde obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli metabolik hastalıklara karşı avantajlar sunmakta umut verici bir aday olma yolunda ilerlemektedir (Han vd. 2023).

Avrupa Birliği steviol glikozitleri için vücut ağırlığının kilogram başına 4 mg steviol (steviol glikozit) olarak günlük alınabilirliğine onay vermiştir. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesi tarafından önerilen alım miktarına eşit olan gıda takviyesi olarakta onaylanmıştır (Ciriminna vd. 2019).

Stevia, antik çağlardan beri insanlar tarafından kullanılmakta olup ilk olarak 1931 yılında izole edilmiştir. Steviol'ün yapısı ve stereokimyası *Wagner-Meerwein* düzenlemesi mekanizması ile 1960 yılında tanımlanmıştır (Bridel ve Lavieille 1931; Dolder vd. 1960).

***Stevia rebaudiana*'nın biyokimyasal özellikleri**

S. rebaudiana; steviosid ve rebaudiosid'ler gibi tatlı glikozitler içermekte ve sakkarozdan daha tatlıdır, bu nedenle şeker alımını azaltmak isteyenler için popüler bir alternatif tatlandırıcıdır. Yaprak tozu ve özütü yüksek bir yoğunluğa sahip doğal sağlık geliştiricidir. Yüksek fenolik bileşikler, flavonoid ve terpenoidler içeriğinden dolayı yüksek antioksidan kaynağı olarak kullanılmaktadır (Papaefthimiou vd. 2023).

S. rebaudiana, sukrozdan 100-300 kat daha tatlı olup başta steviol glikozitleri olmak üzere biyoaktif bileşenler içermektedir. Oksidatif stresi azaltır ve antidiyabetik özelliklere sahiptir, bu da diyabet ve diğer metabolik hastalıklara karşı önemli etkiler sağlamaktadır. *S. rebaudiana*; antidiyabetik, antihiperglisemik, antihipertansif, anti-inflamatuar, antitümör, antidiyare, di-üretik ve immünomodülatör etkiler dahil olmak üzere çok sayıda biyokimyasal ve biyolojik özelliğe sahiptir (Patel ve Navale 2023; Ali vd. 2024).

S. rebaudiana; antimikrobiyal, anti-obezite, antikanser, antioksidan ve antihipertansif özellikler sergileyen stevioside ve rebaudioside dahil steviol glikozitler içerir. Bu fitokimyasallar insan tüketimi için güvenilir ve klinik çalışmalarda akut veya subakut toksisite göstermezler (Khilar vd. 2022).

S. rebaudiana'nın metanolik yaprak özü önemli antioksidan, antihemolitik ve antilipit peroksidasyon özellikleri sergiler. Apoptozu indükler, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve SKOV-3 hücrelerinde metastazı azaltarak seçici sitotoksiteler gösterir ve böylece apoptoza bağlı protein ekspresyon seviyelerini düzenlerler. Ayrıca, yabancı ot büyümesini engelleyen etil asetat fraksiyonu sayesinde önemli fitotoksik etkileri görülmektedir. Yüksek antioksidan aktivite ve sitotoksik etkiler sergileyerek tarım ve sağlık hizmetlerinde de etkilidirler (Hanna vd. 2023; Nuryandani vd. 2024).

Stevia, serbest radikalleri nötralize ederek inflamasyonu azaltır ve bağışıklık fonksiyonunu destekleyerek kronik hastalıkları önlemeye katkıda bulunur. Bu da diyabet, hipertansiyon ve diğer metabolik hastalıkların önlenmesine ve tedavisine yardımcı olur. Metabolik süreçler veya çeşitli streslere maruz kalma sonucu herhangi bir organizmada sürekli olarak oluşan serbest radikaller çeşitli hastalıklara yol açarlar. *Stevia* yaprakları, serbest radikalleri nötralize edebilen ve geçiş metal iyonlarını şelatlayabilen bir dizi fenolik bileşikler içermekte olup Fenton reaksiyonu yoluyla serbest radikal oluşumunu önlediği belirtilmiştir (Stefanyuk vd. 2024; Ruiz vd. 2015).

Steviol glikozitleriyle önceden işlenmiş sıçan kardiyak fibroblast hücreleri kontrol hücre grubuyla karşılaştırıldığında H_2O_2 maruziyeti altında önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Ayrıca bu hücrelerin indirgenmiş glutatyon seviyelerinde, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde artış gösterdiği belirtilmiştir (Prata vd. 2017).

Steviosid, diyabetik sıçanların karaciğer ve böbreğindeki lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit seviyelerini azaltarak oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca sıçan karaciğerinde tiyoasetamid toksisitesini inhibe ettiği belirtilmiştir. Tiyoasetamid'in sıçanlara uzun süre verilmesiyle karaciğerleri zarar görmüş ve karaciğerin antioksidan kapasitesinde azalmaya yol açan nükleer eritroid faktör 2 (Nrf2) içeriği değişmiştir. Stevioside, Nrf2 protein düzeyini düzenleyerek tiyoasetamid kaynaklı karaciğer hasarını önlediği de ayrıca belirtilmiştir (Rotimi vd. 2018; Casas-Grajales vd. 2019).

Stevia özütlerinin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde ekstraksiyon ve kurutma aşamaları önemlidir. Bu yüzden, ekstraksiyonda en yüksek toplam fenol içeriği sırasıyla Stevia yapraklarından elde edilen glikol-sulu özütlerde, toplam fenol içeriği sulu özütlerinde ve en son etanol özütlerinde gözlenmiştir. Kurutmada ise stevia yapraklarını 100 °C ve 180 °C'de sıcak hava ile kurutma ve gölgede kurutma yöntemlerinden yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan 180 °C'de sıcak havada kurutma formu görülmüştür. Bu yöntemdeki antioksidan içeriği diğer kurutma yöntemlerinden 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur (Gawel-Bęben vd. 2015; Periche vd. 2015).

Kronik inflamasyon sonucu çeşitli otoimmün durumlar ve metabolik bozukluklar dahil çok sayıda kronik hastalık gelişmektedir. Pro-inflamatuar sitokinler, inflamatuvar cevapları uyarmada rol oynar ve aktive edilmiş makrofajlardan üretilirler. Steviol glikozitleri tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR)-1 ve Toll benzeri reseptör (TLR)-4 gibi pro-inflamatuar reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Steviosid, doğuştan gelen bağışıklık sistemini güçlendiren bir madde olarak sağlıklı insanlar için de faydalı görünmektedir (Boonkaewwan vd. 2006).

S. rebaudiana'nın metanolik yaprak ekstresi apoptozu indükler, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve SKOV-3 hücrelerinde metastazı azaltır. Reaktif oksijen türleri seviyelerini azaltarak S fazı hücre döngüsünün durmasına neden olur ve apoptoza bağlı protein ekspresyonunu değiştirerek antikanser etkilere katkıda bulunmaktadır (Hanna vd. 2023).

S. rebaudiana, alkalen fosfataz ve bilirubin seviyelerini önemli ölçüde etkilememesine rağmen, yüksek yağlı diyet kaynaklı alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında obez sıçanlarda karaciğer enzimleri ALT ve AST'yi önemli ölçüde azaltarak hepatoprotektif bir etki gösterdiği belirtilmiştir (Mubarak vd. 2024).

S. rebaudiana'nın fitokimyasal ve farmakolojik özelliklerine baktığımızda; kan basıncının düzenlenmesinde hipotansif etkisi ile kan basıncını dengelemeye, kan şekerinin kontrolünde glukoz seviyelerini düzenleyerek diyabet gelişimine karşı etkili olabilir. Kalorisiz bir tatlandırıcı olmasından dolayı obezite kontrolünde etkili olarak kilo alımını azaltabilir. Yüksek fenolik ve flavonoid içeriğiyle oksidatif stresle mücadele ederek antioksidan etki gösterebilir. Yaprakları sodyum, potasyum, bakır, manganez, fosfor, demir ve nikel gibi minerallerce zengin içeriğe sahiptir. Enfeksiyonlarla mücadelede ve genel sağlığı geliştirmeye yardımcı olabilecek antimikrobiyal özellikler sergilemektedir. Vücuttaki inflamasyonu azaltmada ve potansiyel olarak enflamatuar hastalık riskini azaltmada faydalı olabilecek anti-inflamatuar özellikler gösterebilmektedir (Peteliuk vd. 2021; Rakesh 2024).

***S. rebaudiana*'nın terapötik etkileri**

S. rebaudiana; antihiperglisemik, antihipertansif, anti-inflamatuar, antitümör, antibakteriyel ve immünomodülatör etkiler dahil olmak üzere terapötik etkiler sergilemektedir. İnsülin üretimini ve kullanımını uyararak tip 2 diyabet ve obezite'nin kontrolüne yardımcı olurken, aynı zamanda hipertansiyonu önlediği görülmektedir (Jawad vd. 2022).

S. rebaudiana; antihipertansif ve antihiperlipidemik özellikler, kan şekeri ve insülin seviyelerinin düzenlenmesi, böbrek fonksiyonunun artması ve potansiyel antikanser etkileri dahil olmak üzere terapötik etkiler sergiler ve bu da onu obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemiye karşı umut verici bir aday olarak göstermektedir (Kotowicz vd. 2024).

S. rebaudiana, antihiperglisemik özellikleri sayesinde, insülin duyarlılığını artırarak ve kan şekeri seviyelerini düşürerek terapötik etkiler sergiler. Ek olarak, kolajen döngüsünü, granülasyon doku oluşumunu ve epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesini artırarak diyabetik hastalar için faydalı etkiler sergilemektedir (Kunt ve Cevher 2023).

S. rebaudiana enzim sistemlerini normalleştirir, şeker ve kolesterol seviyelerini düzenleyerek metabolik değişimleri etkiler. İmmünomodülatör, anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler sergileyerek kan mikrosirkülasyonunu artırır ve radyoaktif izotoplar dahil olmak üzere toksinleri nötralize ederek vücudu detoksifiye

eder. Ayrıca, gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşumunu ve protein agregasyonunu azaltarak DNA hasarını tersine çevirir ve böylece hücre sağlığını destekleyerek ve glikasyonla ilişkili zorlukları azaltarak doğal bir antiglikasyon ajanı olarak etki ederler (Stefanyuk vd. 2024; Shahu vd. 2023).

S. rebaudiana özü ve steviosid insülin reseptör substratı, Akt ve glukoz taşıyıcı tip 4'ün protein ekspresyonunu artırarak insülin sinyalini artırırken, mitokondriyal fonksiyonu ve oksidatif stresi düzenleyerek diyabetik farelerde insülin direncini engeller. *S. rebaudiana*, seçici reseptör antagonizması yoluyla antihipertansif etki ile proinflamatuvar reseptörleri inhibe ederek anti-inflamatuvar özellikleri ve çeşitli patolojik koşullarda terapötik potansiyeline katkıda bulunan oksidatif strese karşı koruyan antioksidan aktivite içermektedir (Jinhua vd. 2023; Orellana-Paucar 2023).

S. rebaudiana, insülin üretiminde antihipertansif özellikleri ve anti-inflamatuvar etkileri uyarak antihiperglisemik etkiler sergiler. Ayrıca diyabet ve obezite yönetimi için terapötik potansiyeline katkıda bulunan antibakteriyel, idrar söktürücü ve immünomodülatör etkilere de sahiptir. *S. rebaudiana* özü ve steviosid mitokondriyal fonksiyonu ve oksidatif stresi düzenleyerek diyabetik db/db farelerde insülin direncini iyileştirdiği, hiperglisemiye azalttığı ve kas lifi boyutunu artırdığı belirtilmiştir. Böylece diyabet yönetiminde terapötik stratejilerin gelişimine katkı sağlanmış olur (Jawad vd. 2022; Han vd. 2023).

Sonuç ve öneriler

Sonuç olarak, *S. rebaudiana* yapay tatlandırıcılara alternatif doğal bir tatlandırıcı olarak sağlığa yararlı, kilo alımını azaltıcı ve daha yavaş yaşlanmaya yol açan önemli bir terapötik üründür. Ayrıca çağımızın en önemli kronik ve metabolik hastalıklarından olan obezite, diyabet ve aterosklerozun gelişimini önlemedeki etkileri umut vaat ederken, mekanizmalarını tam olarak aydınlatmak ve terapötik uygulamalarını optimize etmek için daha fazla araştırma gereklidir.

Kaynaklar

- Abou-Arab, A. E., Abou-Arab, A. A., & Abu-Salem, M. F. (2010). Physico-chemical assessment of natural sweeteners steviosides produced from *S. rebaudiana* Bertoni plant. *African Journal of Food Science*, 4(5), 269-281.
- Ali, A., Kant, K., Gupta, S., Kaur, N., Jindal, P., & Naeem, M. (2024). Enhancing nutritional and antidiabetic properties of *Stevia rebaudiana* Bert.—A sweet-leaf plant through various scientific approaches. In *Antidiabetic Medicinal Plants* (pp. 229-253). Academic Press.
- Boonkaewwan, C., Toskulkao, C., & Vongsakul, M. (2006). Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and its metabolite steviol on THP-1 cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(3), 785-789.
- Bridel, M. & Lavieille, R. (1931). Kaa-he-e'deki (*Stevia rebaudiana*. Bertoni) tatlı prensip. II. Steviosidin enzimler tarafından hidrolizi. III. Steviol enzimik hidrolizle ve izosteviol asit hidroliziyle. *Bull. Soc. Chim. Biol* , 13 , 781-796.
- Casas-Grajales, S., Ramos-Tovar, E., Chávez-Estrada, E., Alvarez-Suarez, D., Hernández-Aquino, E., Reyes-Gordillo, K., ... & Muriel, P. (2019). Antioxidant and immunomodulatory activity induced by stevioside in liver damage: In vivo, in vitro and in silico assays. *Life sciences*, 224, 187-196.
- Ciriminna, R., Meneguzzo, F., Pecoraino, M., & Pagliaro, M. (2019). A bioeconomy perspective for natural sweetener *Stevia*. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 13(3), 445-452.
- Dolder, F., Lichti, H., Mosettig, E., & Quitt, P. (1960). Steviol ve izosteviolün yapısı ve stereokimyası. *Amerikan Kimya Derneği Dergisi* , 82 (1), 246-247.
- Gawel-Bęben, K., Bujak, T., Nizioł-Łukaszewska, Z., Antosiewicz, B., Jakubczyk, A., Karaś, M., & Rybczyńska, K. (2015). *S. rebaudiana* Bert. leaf extracts as a multifunctional source of natural antioxidants. *Molecules*, 20(4), 5468-5486.
- Han, J. Y., Park, M., & Lee, H. J. (2023). *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) extract ameliorates insulin resistance by regulating mitochondrial function and oxidative stress in the skeletal muscle of db/db mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 264.
- Hanna, D. H., Osailan, R., & Ahmed, H. A. (2023). *Stevia rebaudiana* methanolic leaf extract in Egypt: phytochemical analysis, antioxidant, antilipid Peroxidation, antihemolytic, antimetastatic, and anticancer properties. *Journal of Food Biochemistry*, 2023(1), 7161091.
- Jawad, M., Rizwan, B., Jawad, M., Khalid, F., & Ishaq, A. (2022). A nutraceutical and therapeutic potentials of *stevia rebaudiana bertonii*: Nutraceutical and therapeutic potentials of *stevia*. *Pakistan BioMedical Journal*, 10-22.
- Jinhua, Han., Mi-Gyeong, Park., Hae-Jeung, Lee. (2023). *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) extract ameliorates insulin resistance by regulating mitochondrial function

- and oxidative stress in the skeletal muscle of db/db mice. BMC complementary medicine and therapies, doi: 10.1186/s12906-023-04033-5
- Khilar, S., Singh, A. P., Biagi, M., & Sharma, A. (2022). An Insight into attributes of *Stevia rebaudiana* Bertoni: Recent advances in extraction techniques, phytochemistry, food applications and health benefits. *Journal of Agriculture and Food Research*, 10, 100458.
- Kim, I. S., Yang, M., Lee, O. H., & Kang, S. N. (2011). The antioxidant activity and the bioactive compound content of *S. rebaudiana* water extracts. *LWT-Food Science and Technology*, 44(5), 1328-1332.
- Kotowicz, Z., Kwaśniak, K., Magierska, A., Kmiotek, W., Foryś, A., Miłek, M., & Niemczyk, A. (2024). An comprehensive examination of the therapeutic and dietary attributes of *Stevia*. *Quality in Sport*, 16, 52212-52212.
- Kunt, N., & Cevher, Ş. C. (2023). A New Healer in the Treatment of Diabetes and Diabetic Wounds: *Stevia rebaudiana*. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 8(2), 204-210.
- Marcinek, K., & Krejpcio, Z. (2015). *S. rebaudiana* bertoni-chemical composition and functional properties. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 14(2), 145-152.
- Mubarak, S., Faruqi, A., Qureshi, S. L., Zafar, T., Mughal, I. A., & Irfan, A. (2024). Potential Restoration of Fatty Liver Enzymes With *Stevia Rebaudiana*. *Pakistan Journal of Physiology*, 20(1), 22-25.
- Nuryandani, E., Kurnianto, D., Jasmadi, J., Sefrienda, A. R., Novitasari, E., Apriyati, E., ... & Andriana, Y. (2024). Phytotoxic and Cytotoxic Effects, Antioxidant Potentials, and Phytochemical Constituents of *Stevia rebaudiana* Leaves. *Scientifica*, 2024(1), 2200993.
- Orellana-Paucar, A. M. (2023). Steviol glycosides from *Stevia rebaudiana*: an updated overview of their sweetening activity, pharmacological properties, and safety aspects. *Molecules*, 28(3), 1258.
- Papaefthimiou, M., Kontou, P. I., Bagos, P. G., & Braliou, G. G. (2023). Antioxidant Activity of Leaf Extracts from *S. rebaudiana* Bertoni Exerts Attenuating Effect on Diseased Experimental Rats: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(15), 3325. <https://doi.org/10.3390/nu15153325>
- Patel, S., & Navale, A. (2024). The Natural Sweetener *Stevia*: An Updated Review on its Phytochemistry, Health Benefits, and Anti-diabetic study. *Current Diabetes Reviews*, 20(2), 26-36.
- Periche, A., Castelló, M. L., Heredia, A., & Escriche, I. (2015). Influence of drying method on steviol glycosides and antioxidants in *S. rebaudiana* leaves. *Food chemistry*, 172, 1-6.

- Peteliuk, V., Rybchuk, L., Bayliak, M., Storey, K. B., & Lushchak, O. (2021). Natural sweetener *Stevia rebaudiana*: Functionalities, health benefits and potential risks. *EXCLI journal*, 20, 1412.
- Prata, C., Zambonin, L., Rizzo, B., Maraldi, T., Angeloni, C., Vieceli Dalla Sega, F., ... & Hrelia, S. (2017). Glycosides from *S. rebaudiana* Bertoni Possess Insulin-Mimetic and Antioxidant Activities in Rat Cardiac Fibroblasts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1), 3724545.
- Rakesh, K. V. (2024). A Brief Account of Phytochemical and Pharmacological Properties of *S. rebaudiana* Bertoni. *International Journal For Multidisciplinary Research*, doi: 10.36948/ijfmr.2024.v06i02.15292
- Rotimi, S. O., Rotimi, O. A., Adelani, I. B., Onuzulu, C., Obi, P., & Okungbaye, R. (2018). Stevioside modulates oxidative damage in the liver and kidney of high fat/low streptozocin diabetic rats. *Heliyon*, 4(5).
- Ruiz, J. C. R., Ordoñez, Y. B. M., Basto, Á. M., & Campos, M. R. S. (2015). Antioxidant capacity of leaf extracts from two *S. rebaudiana* Bertoni varieties adapted to cultivation in Mexico. *Nutricion hospitalaria*, 31(3), 1163-1170.
- Savita, S. M., Sheela, K., Sunanda, S., Shankar, A. G., & Ramakrishna, P. (2004). *Stevia rebaudiana*—A functional component for food industry. *Journal of Human Ecology*, 15(4), 261-264.
- Shahu, R., Kumar, D., Ali, A., Tungare, K., Al-Anazi, K. M., Farah, M. A., ... & Jha, P. (2023). Unlocking the therapeutic potential of *Stevia rebaudiana* Bertoni: A natural antiglycating agent and non-toxic support for HDF cell health. *Molecules*, 28(19), 6797.
- Singh, S. D., & Rao, G. P. (2005). *Stevia*: The herbal sugar of 21st century. *Sugar tech*, 7(1), 17-24.
- Stefanyuk, V. Y., Loseva, A. I., & Pavlichenko, M. V. (2024). *Stevia rebaudiana* Bertoni. Warehouse and pharmacological action of stevia. *Bioenergetics*, (1), 28-28.



BÖLÜM 3

Türkiye'de ve Dünyada Çocuk Beslenmesinin Önemi

Aleyna Doğan¹ & Gülcan Arusoğlu²

¹ Kırklareli Üniversitesi, SABE Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Öğrencisi, ORCID numarası: 0009-0005-7240-480X

² Doç. Dr., Kırklareli Üniversitesi, SBF, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-9676-0025

1. GİRİŞ

Beslenme çocukların sağlıklı gelişimi için son derece önemlidir. Dengeli ve yeterli beslenme, zihinsel ve fiziksel gelişimlerini destekler ve sağlıklı bir yaşam sürmelerine yardımcı olur. Ayrıca, sosyal ve duygusal açıdan da dengeli bir beslenme, çocukların genel olarak daha verimli ve mutlu olmalarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, toplumların çocukların sağlıklı gelişimini desteklemek için beslenme konusunda önemli adımlar atması gerekmektedir (Yıldırım ve Kutluca, 2021). Yaşam boyu sağlığın gidişatını belirleyen çocukluk dönemindeki gelişme ve büyüme, beslenme alımından büyük ölçüde etkilenir (Murimi vd., 2018). Çocuklukta oluşturulan davranış kalıpları, özellikle de yemek alışkanlıkları, sıklıkla yetişkinliğe de taşınır ve sağlıklı olanlardan bazıları daha sonra yetişkinlerde hastalık ve ölüm oranlarıyla ilişkilendirilir (Zhou vd., 2014). Bu sebeple, çocuğun farklı besin ve yemek çeşitlerine zorlanmadan alıştırılması ve ilerleyen yaşlarda doğru yemek seçme alışkanlığının geliştirilmesi için çaba gösterilmelidir (Köksal ve Gökmen Özel, 2021).

Beş yaşın altındaki çocukların beslenme durumu, ülkenin ekonomik durumu ve sağlık durumu açısından kritik bir göstergedir (Mkhize ve Sibanda, 2020). Düşük ve orta gelirli ülkelerde beş yaşın altındaki tahmini 200 milyon çocuğun sağlık, beslenme ve erken yaşamdaki diğer yatırımların yetersiz olması nedeniyle gelişimsel potansiyellerine ulaşmaları pek olası değildir (Nandi vd., 2017). Düşük ve orta gelirli toplam 35 ülkede yapılan araştırmanın sonuçlarına göre 12 ile 59 aylık çocukların %38,8'i bodur, %27,5'i düşük kilolu ve %12,9'u zayıf bulunmuştur (Li vd., 2020). Bu sonuçları düşürmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2025 küresel hedefleri gibi bir dizi uluslararası hedef, beş yaşın altındaki çocuklarda bodurluk, zayıflık ve aşırı kiloya ilişkin büyümeyle ilgili çalışmaları içermektedir (de Onis, 2017). Ayrıca birçok düşük ve orta gelirli ülkede yaşayan çocukların sağlıklı işlenmiş gıdalara ulaşabilirliğinin artması ile çocuklarda aşırı kilo ve obezite riski artmaktadır (Pries vd., 2019).

2. ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE SAĞLIKLI BESLENMENİN ÖNEMİ

Uzmanlar ulusal ve uluslararası literatür araştırmalarının sonucunda beslenme alışkanlıklarının çocukluk döneminde kazanıldığını ve şekillendiğini, bu alışkanlıkların bireyin yetişkinlik dönemine etki ettiği konusunda ortak bir kanaata varmışlardır (Zembat vd., 2015). Ayrıca ebeveynlerin eğitimi ve sağlıklı beslenme konusundaki bilinç düzeylerinin yeterli olmasına da dikkat edilmelidir (Alderman ve Headey, 2017). Çocukların farklı yaş aralıklarında ihtiyacı olan enerji, makro ve mikro besin öğeleri farklı olsa da sağlıklı beslenme için bol sebze ve

meyve yemeli, özellikle tam tahıllı yiyecekleri tercih etmeli ve rafine şeker tüketimi sınırlandırılmalıdır (Ünal, 2017).

Hamilelik, emzirme, bebeklik ve erken çocukluk öncesi ve sırasındaki beslenme ve yaşam tarzının, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi yaygın bulaşıcı olmayan hastalık riski de dahil olmak üzere çocuğun daha sonraki sağlığı üzerinde uzun vadeli etkilere neden olduğu bilinmektedir (Koletzko vd., 2019). Bulaşıcı olmayan hastalıklar, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerindendir ve bireyler, aileler ve sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluştururlar. Kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, kanser ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar, küresel düzeyde en yüksek ölüm oranına sahiptir (Shah vd., 2020). Çoğu bulaşıcı olmayan hastalık genetik, fizyolojik, davranışsal ve çevresel faktörler dahil çeşitli faktörlerin sonucudur. Özellikle ana risk faktörleri arasında sağlıklı beslenme, fiziksel hareketsizlik, tütün kullanımı ve alkolün kötüye kullanımı yer almaktadır. Dolayısıyla bu hastalıkların çoğu, yaşam tarzına bağlı olarak yaşamın erken dönemlerinde ilerledikçe önlenabilir. Bu nedenle bulaşıcı olmayan hastalık riskinin yönetilmesinde beslenme müdahaleleri ve yaşam tarzı önemlidir (Budreviciute vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere farklı kurumlar, kronik hastalıkların önlenmesinde bir yöntem olarak sağlıklı beslenme alışkanlıklarının erken yaşta kazandırılmasını önermektedir (Scaglioni vd., 2022).

2.1. 0-2 Yaş Arası Bebeklerde Beslenmenin Önemi

Çocuğun yaşamının ilk 2 yılındaki (1000 gün) beslenmesi, çocuğun nörolojik gelişimi ve yaşam boyu ruh sağlığı açısından çok önemli faktörlerdir. Beyin gelişiminin bu kritik döneminde temel besin maddelerinin sağlanamaması, daha sonra besin takviyesine rağmen beyin fonksiyonlarında yaşam boyu eksikliklere neden olabilir (Schwarzenberg vd., 2018). Elli yedi ülkede 1992 ile 2014 yılları arasında uygulanan, 125 Demografi ve Sağlık Araştırmalarından elde edilen 0-59 ay arası 699.421 çocuğa ait verilere göre doğrusal büyümedeki duraklamaların ve zayıflamanın çoğunun 23 aylıktan önce gerçekleştiği doğrulanmıştır (Alderman ve Headley, 2018). Başka bir çalışma ise annenin gebelik öncesi beslenme durumunun ilk 1000 gün boyunca çocuğun doğrusal büyümesi üzerinde önemli olduğu ortaya çıkmıştır (Young vd., 2018). Bu yüzden özellikle yaşamın ilk 1000 günü hem bodurluğu hem de obeziteyi önlemek için bir fırsat penceresi sunar ve beslenme eşitsizliklerini gidermeye yönelik stratejiler için değerli bir odak noktasıdır (Perez Escamilla vd., 2018).

Bebeğin doğumundan itibaren sağlıklı beslenmesi için 6. ayına kadar sadece anne sütü önerilmektedir. Sindirim enzimlerinin tam gelişmediği, bağırsak mikrobiyotasının yeteri kadar oluşmadığı ilk 6 ayda sadece anne sütü verilmediğinde çocuğun ilerleyen yaşlarda sindirim sistemi bozuklukları, kemik ve kas sistemi hastalıkları, yetersiz beslenmeyle gelişen bulaşıcı olmayan hastalıklar gibi birçok hastalığa yakalanma riski artmaktadır (Beşer ve Çullu Çokuğraş, 2018). Büyüme ve gelişmenin hızlandığı bu dönemde çocuğun besin gereksinimleri yüksektir. Bu nedenle emzirmeye devam ederken 6 aylıkken ara öğünler de dahil olmak üzere uygun ve besin açısından zengin tamamlayıcı gıdaların verilmesi tavsiye edilmektedir (Pries vd., 2019). Tamamlayıcı beslenmeye erken veya geç başlanması bebeklerde bazı sağlık sorunlarına neden olabileceğinden tamamlayıcı beslenmeye tam zamanında başlanması önerilmektedir (Beşer ve Çullu Çokuğraş, 2018).

2.2. Okul Öncesi (3-6 yaş arası) Dönemde Beslenmenin Önemi

Okul öncesi dönem, çocukların beslenme eğitimi alarak doğru davranışlar edinebileceği önemli bir dönemdir (Atlı ve Osmanoğlu, 2021). Birçok yapılan araştırma, eğitimlerle çocuklara kazandırılan sağlıklı beslenme davranışı ile ilerleyen zamanlarda yetişkinlik döneminde yaşam tarzından dolayı oluşan hastalıklara karşı koruma sağladığını göstermiştir (Deniz, 2023). Dolayısıyla bu dönemde sağlıklı beslenmeyi teşvik etmek önemli bir konudur. Çocukları sağlıklı beslenmeye yönleltmek için eğitim haricinde yemek yenilen ortamın şartlarının da uygun olması gerekmektedir. Mobilyalar ve yemek takımları, çocukların motor becerilerine uygun olmalı ve özellikle de engelli çocuklar için düşme riskini en aza indirmek için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (Benjamin Neelon ve Sara, 2018). Ayrıca çocuklar okul çağına gelene kadar ailelerinin beslenme alışkanlıklarını kopyalayabilir ve onların tükettiği veya tüketmediği besinlerden etkilenebilir (Altay vd., 2018). Kanada’da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre okul öncesi çocuklarda yaş arttıkça beslenme kalitesinin düştüğü ve ebeveynlerin eğitim düzeyleri yükseldikçe çocukların beslenme kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Leme vd., 2021).

2.3. 6-12 Yaş Arası Çocuklarda Beslenmenin Önemi

Bu dönem fiziksel büyümenin devam ettiği, sosyal kimliğin kazanıldığı ve zihinsel olarak akademik anlamda bilgi birikiminin arttığı evredir. Bu nedenle bu yaş aralığında kötü beslenen çocuklarda yetersiz büyüme, mikro besin yetersizlikleri, yeme bozuklukları ve ağız-diş sağlığında problemlere yakalanma riski artmaktadır (Ateş Özcan vd., 2019). Uzun süre okulda olan çocuklar, ebeveynlerinin gözetimi olmadan yemek yiyerek evden uzakta vakit geçirmeye başlarlar. Bu yaş

aralığı, ebeveynler ve diğer yetişkinler için, ergenliğin karakteristik özelliği olan özerklik mücadelesi tam olarak ortaya çıkmadan önce, çocuklarına sağlıklı beslenme alışkanlıklarını öğretmeleri ve iştah temelli öz düzenlemeyi teşvik etmeleri için önemli bir fırsattır (Corkins vd., 2016). Okullar, çocuklar arasında sağlıklı beslenme davranışlarını ve tutumlarını teşvik etmek için benzersiz bir konuma sahiptir. Okullarda yapılan beslenme programları ile çocukların beslenme çeşitliliğinin, beslenme durumunun ve derslere katılımının iyileştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Zenebe vd., 2018).

2.4. Adölesan (12-18 yaş arası) Dönemde Beslenmenin Önemi

Adölesan dönem; çocuklarda birçok önemli değişikliğin olduğu süreçtir. Özellikle fiziksel, ruhsal, biyokimyasal ve sosyal değişikliklerin etkisi dikkat çekmektedir. Bu dönemde büyüme hızlı olduğu için yeterli ve dengeli beslenmek çok önemlidir (Millî Eğitim Bakanlığı vd., 2016). Ergenlik çağındaki büyüme atağı, çocukluğun büyüme açığını kapatmak için potansiyel bir ilgi dönemi olarak görülmüştür. Bu nedenle optimal beslenme, yaşamın bu kritik aşamasında önemli bir husustur. Ergenlerin yediği yiyeceklerdeki çeşitlilik, kalitenin iyileştirilmesi, enerji ve besin gereksinimlerinin karşılanması için gereklidir (Abizari vd., 2021). Yapılan çalışmalar gösteriyor ki şu anki ergen nesli, gıda ortamlarında benzeri görülmemiş bir değişimin yaşandığı, mikro besin eksikliği ve gıda güvensizliği gibi beslenme sorunlarının devam ettiği, aşırı kilo ve obezitenin hızla arttığı bir dönemde büyüyor (Norris vd., 2022). Bu nedenle besin ihtiyaçlarını karşılamak, uygun büyümeyi veya enerji dengesini sürdürmek, yaşamın her aşamasında sağlıklı bir beslenme düzenini oluşturmak önemlidir (Snetselaar vd., 2021).

3. ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE GELİŞMENİN TAKİBİ

Büyüme süreci, çocukları yetişkinlerden ayıran önemli bir özelliktir. Çevresel, genetik ve hormonal faktörlerin etki ettiği bu süreçte beslenme ve sağlık durumu da büyüme sürecinde önemli rol oynamaktadır (Gönç vd., 2015). Bu nedenle çocuklarda büyüme ve gelişmenin takibi, çocukların beslenme durumlarını saptamak ve yetersiz beslenen çocukları tespit etmek için kullanılır. Antropometrik ölçümler ile yaşa uygun büyümenin olup olmadığı değerlendirilir. Genellikle boy, ağırlık ve baş çevresi (3 yaş altı çocuklarda) ölçümleri rutin kontrollerde takip edilir. Üst orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ile vücuttaki kas ve yağ depolarının izlenmesi ve beden kütle indeksi, yeterli beslenmenin bir göstergesi olan yaşa uygun büyümenin takibi için önemli olan diğer antropometrik verilerdir (Samour ve King, 2016).

Antropometrik ölçümlerin sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası bir standart yakalamak için Dünya Sağlık Örgütü dünya çapındaki bebeklerin ve küçük çocukların büyüme ve gelişimini değerlendirmek üzere yeni büyüme eğrileri oluşturmak amacıyla 1997 ile 2003 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması (MGRS) yürütmüştür. Çok farklı etnik kökenlerden ve kültürel ortamlardan (Brezilya, Gana, Hindistan, Norveç, Umman ve ABD) yaklaşık 8500 çocuktan birincil büyüme verilerini ve ilgili bilgileri toplayıp yeni büyüme eğrileri oluşturmuştur. Bu eğriler doğumdan beş yaşına kadar tüm çocuklar için fizyolojik büyümenin en iyi tanımını temsil eden tek bir uluslararası standart sağlaması ve anne sütüyle beslenen bebeği büyüme ve gelişme için normatif model olarak oluşturması beklenmektedir (World Health Organization, 2024). Çocukların antropometrik sonuçlarına göre yaşa göre boy eğrilerinde standart sapmanın altında ise bodurluk, boya göre ağırlık eğrilerinde standart sapmanın üstünde ise fazla kiloluluk ve altında ise zayıflık, yaşa göre ağırlık eğrilerinde standart sapmanın altında ise düşük kiloluluk belirtisi olarak kabul edilmektedir (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü vd., 2018) Ayrıca Neyzi ve arkadaşları (2008), Dünya Sağlık Örgütü'nün uluslararası büyüme standartlarının Türk çocuklarına uymaması nedeniyle çalışmalar yaparak Türk çocukları için vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kütle indeksi ve baş çevresi (ilk 3 yaş için) persentil değerleri tablosu oluşturmuşlardır. Hem kız çocukları hem erkek çocukları için persentil değerleri Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu çalışma sayesinde ülkedeki çocukların antropometrik değerlendirmesi açısından daha doğru sonuçlar alınacağı bildirilmektedir.

Tablo 1. Vücut ağırlığı persentil değerleri (kg)

Erkek								Kız							
3	10	25	50	75	90	97	Yaş	3	10	25	50	75	90	97	
2.58	2.85	3.13	3.43	3.73	4.00	4.27	Doğum	2.52	2.76	3.01	3.29	3.58	3.84	4.10	
4.75	5.26	5.79	6.38	6.99	7.54	8.10	3 ay	4.48	4.90	5.33	5.82	6.32	6.78	7.24	
6.21	6.79	7.41	8.12	8.85	9.54	10.25	6 ay	5.94	6.38	6.85	7.43	8.06	8.68	9.34	
7.27	7.87	8.51	9.26	10.06	10.81	11.58	9 ay	6.85	7.34	7.89	8.55	9.29	10.02	10.82	
7.96	8.61	9.32	10.16	11.05	11.92	12.82	12 ay	7.52	8.06	8.66	9.39	10.20	11.00	11.87	
8.61	9.28	10.01	10.89	11.83	12.75	13.72	15 ay	8.09	8.67	9.31	10.10	10.96	11.81	12.73	
9.13	9.82	10.58	11.49	12.48	13.46	14.49	18 ay	8.57	9.19	9.87	10.71	11.63	12.55	13.54	
10.12	10.85	11.66	12.66	13.76	14.86	16.05	2 yaş	9.49	10.20	10.99	11.94	12.99	14.03	15.15	
11.06	11.84	12.71	13.80	15.04	16.29	17.69	2.5 yaş	10.35	11.17	12.06	13.12	14.25	15.33	16.47	
11.81	12.65	13.61	14.83	16.24	17.71	19.39	3 yaş	11.19	12.09	13.05	14.18	15.37	16.51	17.68	
12.6	13.5	14.6	15.9	17.4	18.9	20.6	3.5 yaş	11.9	12.8	13.9	15.1	16.5	17.8	19.3	
13.3	14.3	15.4	16.8	18.5	20.1	22.0	4 yaş	12.7	13.7	14.8	16.1	17.7	19.2	20.8	
14.0	15.0	16.2	17.7	19.5	21.3	23.3	4.5 yaş	13.5	14.5	15.8	17.3	19.0	20.7	22.5	
14.7	15.8	17.0	18.6	20.5	22.4	24.6	5 yaş	14.2	15.4	16.7	18.4	20.3	22.2	24.3	
15.4	16.5	17.9	19.6	21.6	23.6	26.0	5.5 yaş	14.9	16.2	17.7	19.5	21.6	23.7	26.1	
16.2	17.4	18.9	20.7	22.8	25.1	27.7	6 yaş	15.7	17.0	18.6	20.6	22.9	25.3	27.9	
18.1	19.5	21.1	23.2	25.8	28.5	31.6	7 yaş	17.2	18.7	20.6	22.9	25.7	28.6	31.9	
19.9	21.5	23.4	25.9	28.9	32.2	36.1	8 yaş	18.9	20.8	22.9	25.7	28.9	32.4	36.5	
21.7	23.6	25.8	28.8	32.4	36.4	41.3	9 yaş	20.9	23.1	25.6	28.9	32.8	37.0	41.8	
23.6	25.9	28.6	32.2	36.7	41.6	47.8	10 yaş	23.0	25.6	28.7	32.6	37.3	42.3	48.0	
26.6	29.6	33.1	37.8	43.6	50.0	57.8	11 yaş	26.4	29.6	33.4	38.2	43.7	49.5	55.9	
29.9	33.8	38.4	44.3	51.3	58.7	67.1	12 yaş	32.0	35.8	39.9	45.1	50.9	56.8	63.1	
33.4	38.0	43.2	49.8	57.3	64.9	73.3	13 yaş	37.4	41.1	45.1	50.0	55.5	60.8	66.6	
39.1	44.0	49.4	56.2	63.9	71.6	80.1	14 yaş	41.6	45.0	48.8	53.3	58.3	63.2	68.5	
45.3	50.1	55.4	62.1	69.7	77.4	85.9	15 yaş	44.0	47.3	50.9	55.3	60.1	64.8	69.8	
49.9	54.5	59.7	66.2	73.6	81.2	89.6	16 yaş	45.3	48.5	52.0	56.3	61.0	65.7	70.7	
53.2	57.8	62.8	69.2	76.5	84.0	92.4	17 yaş	46.2	49.4	52.9	57.2	61.8	66.4	71.4	
56.1	60.5	65.5	71.8	79.0	86.4	94.7	18 yaş	47.3	50.5	53.9	58.1	62.2	67.3	72.2	

Tablo 2. Boy uzunluğu persentil değerleri (cm)

Erkek								Kız							
3	10	25	50	75	90	97	Yaş	3	10	25	50	75	90	97	
45.9	47.2	48.5	50.0	51.5	52.9	54.2	Doğum	45.3	46.6	47.9	49.4	50.8	52.1	53.4	
56.2	57.8	59.5	61.3	63.2	64.8	66.4	3 ay	55.3	56.8	58.2	59.9	61.5	63.0	64.5	
62.8	64.5	66.2	68.0	69.9	71.6	73.2	6 ay	61.6	63.1	64.7	66.4	68.2	69.7	71.3	
67.4	69.1	70.9	72.8	74.7	76.4	78.1	9 ay	66.0	67.7	69.3	71.2	73.0	74.6	76.3	
70.8	72.7	74.7	76.9	79.1	81.1	83.0	12 ay	69.7	71.4	73.2	75.1	77.1	78.8	80.5	
73.8	75.8	77.9	80.2	82.5	84.5	86.6	15 ay	72.8	74.6	76.5	78.5	80.6	82.4	84.2	
76.4	78.5	80.7	83.1	85.5	87.7	89.8	18 ay	75.5	77.4	79.3	81.5	83.7	85.6	87.6	
81.0	83.3	85.6	88.2	90.8	93.2	95.5	2 yaş	80.1	82.3	84.4	86.8	89.2	91.4	93.5	
85.3	87.6	90.0	92.6	95.3	97.6	100.0	2.5 yaş	84.0	86.3	88.6	91.2	93.8	96.1	98.4	
89.3	91.7	94.1	96.8	99.4	101.8	104.2	3 yaş	87.8	90.2	92.7	95.4	98.1	100.6	103.0	
92.8	95.2	97.7	100.5	103.2	105.7	108.2	3.5 yaş	91.1	93.6	96.2	99.0	101.9	104.5	107.0	
96.0	98.6	101.1	104.0	106.9	109.5	112.0	4 yaş	94.3	96.9	99.6	102.5	105.5	108.1	110.7	
99.0	101.7	104.3	107.3	110.3	113.0	115.6	4.5 yaş	97.4	100.1	102.8	105.9	108.9	111.6	114.3	
101.8	104.5	107.3	110.4	113.5	116.2	119.0	5 yaş	100.4	103.2	105.9	109.1	112.2	114.9	117.7	
104.5	107.3	110.1	113.3	116.4	119.3	122.1	5.5 yaş	103.6	106.3	109.0	112.1	115.3	118.3	121.2	
107.1	110.0	112.9	116.1	119.3	122.2	125.1	6 yaş	106.2	109.0	111.9	115.1	118.4	121.3	124.1	
112.1	115.1	118.2	121.5	124.9	128.0	131.0	7 yaş	111.6	114.6	117.7	121.1	124.4	127.5	130.5	
116.9	120.0	123.3	126.9	130.5	133.7	136.9	8 yaş	116.7	119.9	123.1	126.7	130.3	133.5	136.7	
121.6	124.9	128.3	132.1	135.9	139.3	142.7	9 yaş	121.3	124.7	128.2	132.1	136.0	139.5	142.9	
126.4	130.0	133.6	137.6	141.6	145.2	148.7	10 yaş	125.8	129.6	133.5	137.9	142.2	146.1	150.0	
131.7	135.5	139.4	143.8	148.1	152.0	155.9	11 yaş	132.5	136.6	140.8	145.4	150.1	154.2	158.3	
137.0	141.3	145.7	150.6	155.4	159.8	164.1	12 yaş	141.1	144.9	148.8	153.1	157.4	161.2	165.1	
142.8	147.6	152.4	157.7	163.1	167.9	172.6	13 yaş	146.6	150.2	153.8	157.8	161.8	165.5	169.0	
150.3	155.0	159.7	164.9	170.1	174.8	179.5	14 yaş	149.3	152.8	156.4	160.4	164.3	167.9	171.4	
156.9	161.2	165.5	170.3	175.1	179.4	183.7	15 yaş	150.7	154.2	157.8	161.7	165.7	169.3	172.8	
160.9	164.9	168.9	173.4	177.9	181.9	185.9	16 yaş	151.3	154.8	158.4	162.4	166.3	169.9	173.4	
163.0	166.8	170.7	175.0	179.3	183.2	187.1	17 yaş	151.7	155.2	158.8	162.7	166.7	170.3	173.8	
164.5	168.2	172.0	176.2	180.4	184.2	187.9	18 yaş	152.0	155.6	159.1	163.1	167.1	170.7	174.2	

Tablo 3. Vücut kütle indeksi persentil değerleri (kg/m²)

Erkek								Kız							
5	15	25	50	75	85	95	Yaş	5	15	25	50	75	85	95	
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8	
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9	
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7	
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8	
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4	
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1	
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8	
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5	
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3	
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 yaşı	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9	
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 yaşı	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0	
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 yaşı	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1	
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 yaşı	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2	
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 yaşı	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 yaşı	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8	
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 yaşı	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1	
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 yaşı	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7	
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 yaşı	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4	
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 yaşı	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5	
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 yaşı	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6	
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 yaşı	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8	
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 yaşı	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8	
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 yaşı	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4	
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 yaşı	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8	
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 yaşı	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0	
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 yaşı	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1	
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 yaşı	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2	
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 yaşı	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1	

Tablo 4. İlk üç yaşta baş çevresi persentil değerleri (cm)

Erkek								Kız							
3	10	25	50	75	90	97	Yaş	3	10	25	50	75	90	97	
32.3	33.2	34.0	34.9	35.9	36.7	37.5	Doğum	31.9	32.7	33.6	34.5	35.5	36.3	37.1	
35.3	36.1	37.0	37.9	38.9	39.7	40.5	1 ay	34.8	35.5	36.3	37.1	38.0	38.7	39.5	
37.1	37.9	38.8	39.7	40.6	41.5	42.3	2 ay	36.5	37.2	38.0	38.8	39.6	40.3	41.0	
38.5	39.3	40.2	41.1	42.0	42.8	43.7	3 ay	37.7	38.4	39.1	40.0	40.8	41.6	42.3	
41.3	42.2	43.1	44.0	45.0	45.9	46.7	6 ay	40.4	41.2	42.0	42.9	43.8	44.6	45.3	
43.1	44.0	44.9	45.8	46.8	47.7	48.6	9 ay	42.1	42.9	43.7	44.6	45.5	46.3	47.1	
44.3	45.2	46.1	47.1	48.0	48.9	49.8	12 ay	43.4	44.1	44.9	45.8	46.7	47.5	48.3	
45.0	45.9	46.8	47.8	48.8	49.7	50.6	15 ay	44.2	45.0	45.8	46.6	47.5	48.3	49.0	
45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2	18 ay	44.8	45.5	46.3	47.2	48.1	48.9	49.7	
46.1	47.0	47.9	48.9	49.9	50.8	51.7	21 ay	45.1	45.9	46.7	47.6	48.6	49.4	50.2	
46.4	47.3	48.3	49.3	50.3	51.2	52.1	24 ay	45.4	46.2	47.1	48.0	49.0	49.8	50.7	
46.7	47.6	48.6	49.6	50.6	51.6	52.5	27 ay	45.5	46.4	47.3	48.2	49.2	50.1	51.0	
46.9	47.8	48.8	49.8	50.8	51.8	52.7	30 ay	45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2	
47.0	48.0	48.9	49.9	51.0	51.9	52.9	33 ay	45.7	46.6	47.5	48.5	49.5	50.4	51.3	
47.1	48.0	49.0	50.0	51.1	52.0	52.9	36 ay	45.8	46.7	47.6	48.7	49.7	50.6	51.5	

4. ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE YETERSİZ BESLENME

Dengeli ve besin açısından yoğun bir beslenme, çocuklara optimal büyüme ve gelişme için gerekli besin maddelerini sağlarken, dengesiz veya yetersiz besin öğeleri içeren beslenme, yetersiz besin alımına veya aşırı kiloya yol açarak hem çocuklukta hem de yetişkinlikte sağlık ve performansı etkileyebilir (Murimi vd., 2018). Yetersiz beslenme ve aşırı kilo/obezite sıklıkla "yetersiz beslenmenin çifte yükü" olarak adlandırılır. Ancak bazı araştırmacılar, yetersiz beslenmenin üç belirtisini (gizli açlık, aşırı işlenmiş gıdaların artan tüketimi ve obezite) içeren "yetersiz beslenmenin üçlü yükünden" söz etmektedir. Gizli açlık, kronik bir mikro besin eksikliğini ifade eder ve hem yüksek gelirli hem de düşük ve orta gelirli ülkeler için geçerlidir (Sotiraki vd., 2022). Çocuklarda yetersiz beslenme sebebiyle doğrusal büyüme ve beyin gelişimi bozulur. Yetersiz beslenmenin özellikle gelişmekte olan beyinde geri dönüşü olmayan hasarları göz önüne alındığında çocukluğun her döneminde yeterli ve dengeli beslenmesi önemlidir (Matonti vd., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre "yetersiz beslenme" terimi, yetersiz veya fazla beslenmeyi de içeren dengesiz beslenmeyi tanımlamak için kullanılıyor. Bodurluk, zayıflık, fazla kiloluluk ve düşük kiloluluk olmak üzere dört kategoride incelenmektedir. Besinsel aşırılıklar fazla kiloluluk ve obezitede kendini gösterir. Yetersiz besin alımı ise zayıflığı, bodurluğu, düşük kiloluluğu ve mikro besin eksikliklerini kapsar (World Health Organization, 2023). Çocukların yetersiz beslenme sonuçları, özellikle de bodurluk ve zayıflık, bir popülasyondaki çocukların beslenme ve sağlık durumlarının izlenmesinde temel göstergeler olarak kabul edilmektedir (Fadare vd., 2019).

4.1. Bodurluk (*stunting*)

Bodurluk, küresel olarak yetersiz beslenmenin en yaygın şeklidir. Aynı yaş ve cinsiyet için Dünya Sağlık Örgütü'nün Çocuk Büyüme Standartlarına göre ortalama boyu -2 standart sapmanın altında olan çocukların bodur olduğuna dair uluslararası bir anlaşma vardır. Benzer şekilde, aynı yaş ve cinsiyet için Dünya Sağlık Örgütü'nün Çocuk Büyüme Standartlarına göre ortalama boyu -3 standart sapmanın altında olan çocukların ciddi derecede bodur olduğu kabul edilir (de Onis ve Branca, 2016). Bodurluk, annenin ve çocuğun beslenmesinin büyümenin temel belirleyicileri olduğu, gebeliğin erken evrelerinden yaşamın üçüncü veya dördüncü yılına kadar çocuğun gelişimini etkileyebilen bir süreçtir (Soliman vd., 2021). Uzun süreli beslenme yoksunluğunun bir sonucu olduğu için bodur çocuklarda sıklıkla zihinsel gelişimin gecikmesine, zayıf okul performansına ve entelektüel kapasitenin azalmasına neden olur (World Health Organization, 2019).

Bodur çocuklar, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde bodur olmayan akranlarının gerisinde kalırlar (Nshimiyiryo vd., 2019).

Beş yaş altı çocuklarda bodurluk yaygınlığının %40 olduğu Zambiya’da Nüfus ve Sağlık Araştırması’na göre erkeklerin bodurluğa yakalanma riski kızlarla göre daha yüksektir. Ayrıca içme suyu kaynağının temiz olması, annenin yaşı ve eğitimi, ailenin ekonomik durumu gibi etmenler de bodurluk için risk faktörleri olarak bulunmuştur (Mzumara vd., 2018) Başka bir bölgede 6-12 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışma da ise 10-12 yaş grubunun diğer yaş gruplarına göre bodurluk açısından daha riskli olduğu, ailedeki kişi sayısı arttıkça bodurluğa yakalanma riskinin arttığı gözlenmiştir (Bogale vd., 2018).

4.2. Zayıflık (*wasting*)

Zayıflık, boya göre ağırlık z skorunun -2'nin altında olmasıyla tanımlanır ve akut yetersiz beslenmeyi veya hızlı kilo kaybını gösterir (Kassie ve Workie, 2019). Nadiren tek başına herhangi bir faktörden kaynaklanan zayıflık, koşullara göre değişen, yoksulluk, hastalık, bakım uygulamaları ve diyetler arasındaki etkileşimden kaynaklanan sonuçlardır (Harding vd., 2018). Zayıf olan çocuklarda boya göre ağırlıklarında bir iyileşme olmadığı takdirde bodur olma ihtimalleri artmaktadır. Ayrıca zayıflık ve bodurluğun en önemli risk faktörlerinden birkaç tanesi çocuğun doğum ağırlığı, annenin gebelikteki beslenme alışkanlıkları, bebeklik ve çocukluk döneminde yanlış beslenme olarak belirtilebilir (Thurstans vd., 2022) Zayıflık ve bodurluk genellikle önleme ve/veya tedavi için farklı müdahaleler gerektiren iki ayrı yetersiz beslenme biçimi olarak sunulur. Ancak yetersiz beslenmenin bu iki biçimi birbiriyle yakından ilişkilidir ve sıklıkla aynı popülasyonda aynı çocuklarda birlikte ortaya çıkar (Briend vd., 2015). Yapılan araştırmalarda zayıflığın ve bodurluğun bir arada olduğu çocuklarda daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu saptanmıştır (Myatt vd., 2018).

4.3. Fazla kiloluluk (*overweight*)

Fazla kiloluluk ve obezite, dünya çapında sağlık sorunlarının önde gelen nedenidir (Swinburn vd., 2019). Çocuklukta aşırı kilo veya obezite, olumsuz uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Fazla kiloluluk boya göre ağırlık z skorunun +2 standart sapma üstünde olmasına göre tanımlanır. Obeziteden kaynaklanan bulaşıcı olmayan hastalıkların çoğunun riskleri kısmen obezitenin başlangıç yaşına ve süresine bağlıdır (World Health Organization, 2019). Çocukluk döneminde fazla kilolu olan çocuklar yetişkinlik dönemine geldiğinde fazla kilolu olmaya devam ettiğinde normal kilosunda olan yetişkinlere göre tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve şah damarı aterosklerozuna yakalanma riskleri daha fazladır

(Juonala vd., 2011). Enerji alımı ile fiziksel aktivite arasındaki dengesizlik çocukluk ve ergenlik dönemindeki obezitenin temel nedeni olmasına rağmen, çevresel faktörler çocuklar ve ergenlik dönemindeki obezitenin gelişmesinde son derece önemlidir. Genetik ve biyolojik faktörlere ek olarak aile, okul, toplum ve ulusal politikalar gibi sosyo-çevresel faktörler de önemli bir rol oynayabilir (Lee ve Yoon, 2018). Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi'nde her 3 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir. Ergenlikten önce aşırı kilolu olan çocukların %60'ından fazlası erken yetişkinlik döneminde de aşırı kilolu olacaktır. 5-19 yaş arası çocuklar ve ergenler, kırk yıl önce durumun endişe verici olmaktan çok uzak olduğu ülkeler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm ülkelerde obezite oranlarının arttığını gösterdi. Birçok ülkede yaygınlığın neredeyse iki katına çıktığı görüldü (Nittari vd., 2019). Fazla kilolu olan 6-12 yaş arası çocuklarda yapılan, uzun vadede sağlıklarını iyileştirmek için motor oyunlarına, aktif video oyunlarına ve sanal öğrenme ortamlarına dayalı bir sağlıklı beslenme eğitim programı tasarlanan çalışmada sağlıklı beslenme bilgisi bu eğitimler sayesinde daha çok artmış ve çocukların beslenme kalitelerinde iyileşmeler görülmüştür (del Río vd., 2019).

4.4. Düşük kiloluluk (*underweight*)

Antropometrik indeksler çocukların sağlık ve beslenme durumlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanıldığı için düşük kiloluluk, yaşa göre ağırlık z skorunun -2 standart sapma altında olmasına göre tanımlanır (Namakin vd., 2014). Çocuklarda malnütrisyon sonucu hem bodurluk hem zayıflık olanlarda aynı zamanda düşük kiloluluk bulunmuştur (Myatt vd., 2018). Evdeki gıda güvenliği, sağlıksız ev ortamı, yetersiz sağlık hizmetleri, yetersiz bakım ve beslenme uygulamaları, hane halkının yeterli miktar ve kalitede kaynaklara erişimini etkileyen yetersiz finansal, beşerî, fiziksel ve sosyal sermayeyle sonuçlanan toplumdaki sosyal, kültürel, yapısal, ekonomik nedenler bodurluk, zayıflık ve düşük kiloluluğun beraber görülmesine neden olabilir (Akombi vd., 2017). Annenin çocuğunun beslenmesinde doğru kararlar vermesi ve aktif bir rol alması çocuğun kilosu için önemli bir etmen olmuştur (Tosheno vd., 2017). Ayrıca annenin eğitim düzeyinin düşük olması, babanın zayıf olması ve çocuğun hafta sonları 2 saatten fazla açık havada oynaması gibi faktörler düşük kilolu çocuklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Syahrul vd., 2016).

4.5. Türkiye’de ve Dünyada Yetersiz Beslenmenin Durumu

Birleşmiş Milletler Çocuk Yardım Fonu (UNICEF) 2019 raporlarına göre 149 milyon çocuk yaşına göre çok kısa, 50 milyon çocuk boyuna göre çok zayıftır. 340 milyon çocuk ya da her 2 çocuktan 1'i A vitamini ve demir gibi temel vitaminlerin ve besleyicilerin eksikliğini yaşamakta, 40 milyon çocuk aşırı kilolu ya

da obezdir (UNICEF, 2019). Çocuklarda görülen beslenme yetersizliği ve kötü beslenme durumlarını değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün, UNICEF'in ve Dünya Bankası'nın ortak olarak yaptıkları bir tahmin ve analiz çalışması olan Çocuklarda Yetersiz Beslenme Tahminleri raporuna göre bodurluk son on yılda istikrarlı bir şekilde azalmaktadır ve 2022'de dünya çapında 5 yaşın altındaki çocukların 148,1 milyon yani yaklaşık yüzde 22,3'ü etkilenmiştir. Etkilenen çocukların neredeyse tamamı Asya'da ve Afrika'da yaşamaktadır (World Health Organization vd., 2023). 2018 Küresel Beslenme Raporu'na göre bodur çocuk sayısına en çok sahip iki ülke 46,6 milyon ile Hindistan ve 13,9 milyon ile Nijerya'dır. Bu ülkeleri 10,7 milyon ile Pakistan takip ederek üçüncü ülke olmuştur (Asif vd., 2022). Avrupa'daki çocuklarda ise düşük kiloluluğun yaygınlığı 2000'den 2017'ye doğru artan bir eğilim göstermiştir. Doğu Avrupa %9,1 ile %12,0 arasında sonuç ile birinci sıradadır. Kuzey Avrupa ve Güney Avrupa ülkelerindeki sonuç sırasıyla %4,1-%6,8 ve %5,8-%6,7 bulunmuştur (Garrido-Miguel vd., 2021). 2007-2017 yılları arasında Avrupa'da yapılan bir diğer araştırma Çocukluk Çağı Obezite Gözetim Girişimi (COSI) sonuçlarına göre obezite prevalansının yüksek olduğu Güney Avrupa ülkelerinde yaşayan çocuklarda prevalans azalmış, analize dahil edilen Kuzey Avrupa ve Doğu Avrupa ülkelerinde prevalans ya sabit kalmış ya da çok hafif artış göstermiştir (Buoncristiano vd., 2021).

Güney Asya gibi bölgelerde hamile, emziren kadınların ve küçük çocuklarının yüksek besin ihtiyaçlarının karşılanması zordur çünkü diyetlerde besin yoğunluğu düşük ve mineral biyoyararlılığı zayıf olan temel gıdalar hakimdir (Dewey, 2016). Dünya çapında en fazla bodur çocuk sayısı Güney Asya'da yaşamaktadır; burada 5 yaşın altındaki çocukların ~%33,3'ü yani yaklaşık olarak 58,7 milyonu etkilenmektedir. (Kang vd., 2018). Güney Asya'nın beş ülkesinde beş yaş altında çocuklarda bodurluk, düşük kiloluluk ve fazla kiloluluk ile yapılan iki çalışmanın sonuçları Tablo 5'de özetlenmiştir (Hossain vd., 2020; Wali vd., 2020).

Tablo 5. Güney Asya'nın beş ülkesinde beş yaş altı çocuklarda yapılan çalışmaların sonuçları

Ülkeler	Bodurluk yaygınlığı	Düşük kiloluk yaygınlığı	Fazla kiloluk yaygınlığı
Hindistan	%38	%38,1	%3,5
Pakistan	%37	%28,2	%7,3
Bangladeş	%36	%37,0	%2,4
Nepal	%36	%29,2	%2,8
Maldivler	%15	%18,5	%9,2

Sahra Altı Afrika, dünya çapında çocukların yetersiz beslenmesinin en yüksek düzeylerden birine sahip olduğu yerdir. Yetersiz beslenmenin bölgesel bazda araştırılması genellikle alt bölgeler içindeki hastalık yükündeki farklılıkları maskeleymektedir. Bu bölgedeki 32 ülkenin 5 yaş altı çocuklarda bodurluk, zayıflık ve düşük kiloluluk oranları Demografik ve Sağlık Araştırmalarından elde edilen sonuçlara göre incelenmiş ve Tablo 6'de önemli sonuçlar belirtilmiştir (Akombi vd., 2017).

Tablo 6. Sahra Altı Afrika'da ülkelerinde 5 yaş altı çocuklarda antropometrik sonuçlar

	ÜLKELER	Bodurluk oranı	Zayıflık oranı	Düşük kiloluk oranı
Batı Afrika	Nijer	%43,9	%18,0	%36,4
	Mali	%38,3	%12,7	%25,0
	Sierra Leone	%37,9	%9,3	%16,4
	Nijerya	%36,8	%8,7	%28,7
	Burkina Faso	%34,6	%15,5	%25,7
Orta Afrika	Demokratik Kongo Cumhuriyeti	%42,7	%7,9	%22,6
	Çad	%39,9	%13,0	%28,8

	São Tomé ve Príncipe	%29,3	%10,5	%13,1
Doğu Afrika	Burundi	%57,7	%5,8	%28,8
	Malavi	%47,1	%4,0	%12,8
	Komorlar	%30,1	%11,1	%15,3
	Etiyopya	%40,4	%8,7	%25,2

Güney Afrika, uluslararası düzeyde yetersiz beslenme yükünün en yüksek olduğu ilk 20 ülke arasında yer almaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yükün yüksek olduğu 36 ülkeden biri olarak listelenmektedir (Chakona ve Shackleton, 2018). Birçok Sahra Altı ülkesinde olduğu gibi, Güney Afrika nüfusu da hem yetersiz hem de aşırı beslenmeyle, beslenme ve yaşam tarzıyla bağlantılı kronik hastalıklarla karşı karşıyayken bulaşıcı hastalıkların yükü hala yüksektir. Son on yılda ulusal beslenme programlarına ve bodurluğun ulusal yaygınlığı azalmış olmasına rağmen bodurluk hâlâ inatla kalıcı ve yaygın olmaya devam ediyor (Said Mohamed vd., 2015).

Türkiye’de yapılan Nüfus ve Sağlık Araştırması’nın son sonuçlarına göre, 5 yaş altındaki çocukların %6’sı bodur (%1,5’i ciddi bodur), %2’sinden azı zayıf (%1’den azı ciddi zayıf), %2’si düşük kilolu ve %8’i fazla kilolu olarak belirlenmiştir. Son on yılın sonuçlarını karşılaştırdığımızda bodur ve fazla kilolu çocuklarda devamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Düşük kilolu çocuklarda oran aynı kalırken zayıf çocuklarda %1’lik artış bulunmuştur (Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü vd., 2018).

4.6. Yetersiz Beslenmenin Engellenmesi İçin Yapılan Çalışmalar

İlk 1000 gün boyunca diyetlerin iyileştirilmesine yönelik seçenekler arasında diyet çeşitlendirmesi ve besin açısından zengin gıdaların alımının artırılması, geliştirilmiş tamamlayıcı beslenme uygulamaları, mikro besin takviyeleri ve bu hedef gruplar için özel olarak tasarlanmış güçlendirilmiş gıdalar veya ürünler yer almaktadır (Dewey, 2016). Artık daha fazla ülke yaşamın ilk 1000 günü için annelerin küçük çocuklara en iyi bakımı sağlama becerisini geliştiren politika ve programlara öncelik verilmesi gerektiğini kabul etmektedir. Nijerya’nın kırsal kesimlerinde yapılan bir çalışmada annenin eğitimi ile küçük çocuklarının sağlıklı beslenmesi arasında ilişki bulunmuştur. Annenin eğitim düzeyi arttıkça küçük çocukların yaşa göre ve boya göre z skorlarında iyileşmeler görülmüştür (Fadare vd., 2019).

Çocukluk çağı obezitesi hakkında yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına göre çocukları sağlıklı beslenmeye teşvik etmek ve çocuklarda sebze ve meyve tüketimini artırmak obezite riskini azaltır (Solmaz ve Başkale, 2022). Ayrıca yaşına uygun fiziksel aktivite ve yeterli-dengeli beslenme önerilerine dikkat edilmesi çocuğun aşırı kilo almadan yetişkinlik dönemine sağlıklı bir şekilde ulaşmasına yardımcı olmaktadır (Deleş, 2019). Obezite prevalansını düşürmek için birincil önlem halihazırda kilo sorunu olan çocuklarda diyetlerle müdahale etmektense sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi üzerine harekete geçmek daha önemlidir. Önleme programları üzerinde çalışmak çocuk sağlığının geleceğine yapılan bir yatırımı temsil etmektedir. Sadece önleme, özellikle de vücut ağırlığının azaltılması yönünde harekete geçerek, ilişkili hastalıkların yayılmasının üstesinden gelmek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle önleme programlarına ulusal ve uluslararası düzeyde öncelik verilmesi gerekmektedir (Nittari vd., 2019).

Genel olarak çocukların beslenmesini iyileştirmek için yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yalnızca diyetin iyileştirilmesine değil, aynı zamanda bir bütün olarak sağlıklı bir yaşam tarzı, dolayısıyla fiziksel aktiviteyi müdahale stratejilerine dahil edilmelidir. Okula ve çocukların çevrelerine odaklanan stratejilerde beslenme ve alışkanlıklarda oynadıkları önemli rolden dolayı ebeveynleri müdahaleye dahil etmesi gerektiği vurgulanmıştır (Scaglioni vd., 2022). Özellikle okul öncesi çocuklarda beslenme eğitimini eğitici oyunlar eşliğinde yapmak çocukların beslenme bilgi düzeylerini artırdığını ve daha sağlıklı yiyecekleri seçmeyi tercih ettiğini göstermiştir (Hassanzadeh-Rostami vd., 2018).

5. SONUÇ

Beslenme, çocukların büyüme, gelişme ve bağışıklık sistemlerinin güçlenmesi için temel bir gereksinimdir. Yetersiz beslenme, çocuklarda gelişim geriliği, bağışıklık sistemi zayıflığı ve hastalıklara karşı dirençsizlik gibi olumsuz etkilere yol açabilir. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının erken yaşlarda kazanılması, ilerleyen dönemlerde obezite, diyabet gibi kronik hastalıkların riskini azaltabilir. Beslenme alışkanlıklarının olumlu yönde şekillendirilmesi, çocukların uzun vadede sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Farklı coğrafyalardaki ekonomik, sosyal ve kültürel faktörler çocuk beslenmesi üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Bazı bölgelerde yetersiz beslenme ve açlık sorunu yaşanırken, diğer bölgelerde aşırı kiloluluk ve obezite sorunu ön plana çıkmaktadır. Uluslararası kuruluşlar ve yerel yönetimler, çocuk beslenmesi konusunda farkındalık yaratma, eğitim ve destek programlarıyla bu sorunlarla mücadele etmektedir.

6. ÖNERİLER

- Çocuk beslenmesinde, annenin eğitimi ve özellikle annenin çocuk için yiyecek seçimleri, beslenme ve sağlık arayışına ilişkin bilgisi gibi insan kaynaklı belirleyicilerine daha fazla önem verilebilir.
- Çocuklara beslenme konusunda eğitici oyunlar ve etkinlikler düzenleyerek çocukların besinleri tanımalarını ve sağlıklı seçimler yapmalarına teşvik edilebilir.
- Yetersiz beslenmeyi engellemek için özellikle düşük gelirli ailelere, besin değeri yüksek gıdalara erişimlerini artırmak için destek sağlanabilir. Bu, taze meyve, sebze, protein kaynakları ve tam tahıllı ürünlere erişimi kapsayabilir.
- Çocukların büyüme ve gelişmelerinin takibi, sağlık hizmetlerine erişimin artırılması ve beslenme danışmanlığının verilmesi çocuklarda beslenmeyi ve sağlığını pozitif yönde etkileyebilir.
- Yetersiz beslenmeyi önlemek için ailelere yönelik sosyal yardım programları geliştirilebilir. Bu programlar aracılığıyla ailelere gıda yardımı, beslenme danışmanlığı ve ekonomik destek sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

- Abizari, A. R., Ali, Z., Abdulai, S. A., Issah, F., Frimpomaa, N. A. (2021). Free Senior High School Lunch Contributes to Dietary Quality of Nonresidential Students in Ghana. *Food and Nutrition Bulletin*, 42(1), 65-76. <https://doi.org/10.1177/0379572120970828>
- Akombi, B. J., Agho, K. E., Hall, J. J., Wali, N., Renzaho, A. M. N., Merom, D. (2017). Stunting, Wasting and Underweight in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2017, Vol. 14, Page 863, 14(8), 863. <https://doi.org/10.3390/IJERPH14080863>
- Akombi, B. J., Agho, K. E., Merom, D., Renzaho, A. M., Hall, J. J. (2017). Child malnutrition in sub-Saharan Africa: A meta-analysis of demographic and health surveys (2006-2016). *PLOS ONE*, 12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177338>
- Alderman, H., Headey, D. (2018). The timing of growth faltering has important implications for observational analyses of the underlying determinants of nutrition outcomes. *PLOS ONE*, 13(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0195904>
- Alderman, H., Headey, D. D. (2017). How Important is Parental Education for Child Nutrition? *World Development*, 94, 448-464. <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2017.02.007>
- Altay, M., Cabar, H. D., Altay, B. (2018). Adölesan Döneminde Beslenme ve Okul Sağlığı. *Sinop Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2(1), 173-180.
- Asif, M., Aslam, M., Mazhar, I., Ali, H., Ismail, T., Matłosz, P., Wyszyńska, J. (2022). Establishing Height-for-Age Z-Score Growth Reference Curves and Stunting Prevalence in Children and Adolescents in Pakistan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph191912630>
- Ateş Özcan, B., Uslu, B., Ercan, A. (2019). Doğrudan veya Dolaylı Beslenme Eğitimi Verilen Çocukların Beslenme Bilgi Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Beslenme ve Diyetetik Dergisi*, 47(2), 11-19. <https://doi.org/10.33076/2019.BDD.1024>
- Atli, S., Osmanoğlu, N. (2021). Okul Öncesi Eğitim Kurumlarında Uygulanan Beslenme Menülerinin Sağlıklı Beslenme Açısından Değerlendirilmesi. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 18(2), 691-711. <https://doi.org/10.33711/YYUEFD.1029173>

- Benjamin Neelon, Sara E. (2018). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Benchmarks for Nutrition in Child Care. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(7), 1291-1300. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.05.001>
- Beşer, Ö. F., Çullu Çokuğraş, F. (2018). Zamanında Doğmuş Sağlıklı Çocuklarda Tamamlayıcı Beslenme. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 10(6), 6-12.
- Bogale, T. Y., Bala, E. T., Tadesse, M., Asamoah, B. O. (2018). Prevalence and associated factors for stunting among 6-12 years old school age children from rural community of Humbo district, Southern Ethiopia. *BMC Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5561-z>
- Briend, A., Khara, T., Dolan, C. (2015). Wasting and Stunting—Similarities and Differences: Policy and Programmatic Implications. *Food and Nutrition Bulletin*, 36(1_suppl1), S15-S23. <https://doi.org/10.1177/15648265150361S103>
- Budreviciute, A., Damiani, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., Katileviciute, A., Khoja, S., Kodzius, R. (2020). Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in Public Health*, 8, 574111. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2020.574111/BIBTEX>
- Buoncristiano, M., Spinelli, A., Williams, J., Nardone, P., Rito, A. I., García-Solano, M., Grøholt, E. K., Gutiérrez-González, E., Klepp, K. I., Starc, G., Petrauskienė, A., Kunešová, M., Hassapidou, M., Pérez-Farinós, N., Pudule, I., Kelleher, C. C., Duleva, V., Rakovac, I., Chatterjee, S., Breda, J. (2021). Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017. *Obesity Reviews*, 22(S6). <https://doi.org/10.1111/obr.13226>
- Chakona, G., Shackleton, C. M. (2018). Household Food Insecurity along an Agro-Ecological Gradient Influences Children's Nutritional Status in South Africa. *Frontiers in Nutrition*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00072>
- Corkins, M. R., Daniels, S. R., de Ferranti, S. D., Golden, N. H., Kim, J. H., Magge, S. N., Schwarzenberg, S. J. (2016). Nutrition in Children and Adolescents. *Medical Clinics of North America*, 100(6), 1217-1235. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2016.06.005>
- de Onis, M. (2017). Child Growth and Development. İçinde *Nutrition and Health in a Developing World* (ss. 119-141). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43739-2_6
- de Onis, M., Branca, F. (2016). Childhood stunting: a global perspective. *Maternal & Child Nutrition*, 12(S1), 12-26. <https://doi.org/10.1111/mcn.12231>

- del Río, N. G., González-González, C. S., Martín-González, R., Navarro-Adelantado, V., Toledo-Delgado, P., García-Peñalvo, F. (2019). Effects of a Gamified Educational Program in the Nutrition of Children with Obesity. *Journal of Medical Systems*, 43(7), 1-12. <https://doi.org/10.1007/S10916-019-1293-6/TABLES/6>
- Deleş, B. (2019). Çocukluk Çağı Obezitesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 17-31. <https://doi.org/10.21020/husbfd.483107>
- Deniz, S. (2023). Geliştiren Bakım: Erken Çocukluk Çağına Bütüncül Yaklaşım. *Çocuk Dergisi / Journal of Child*, 23(2), 179-184. <https://doi.org/10.26650/JCHILD.2023.1133148>
- Dewey, K. G. (2016). Reducing stunting by improving maternal, infant and young child nutrition in regions such as South Asia: evidence, challenges and opportunities. *Maternal & Child Nutrition*, 12(S1), 27-38. <https://doi.org/10.1111/mcn.12282>
- Fadare, O., Amare Id, M., Mavrotas, G., Akerele, D., Ogunniyi, A. (2019). *Mother's nutrition-related knowledge and child nutrition outcomes: Empirical evidence from Nigeria*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212775>
- Garrido-Miguel, M., Martínez-Vizcaíno, V., Oliveira, A., Martínez-Andrés, M., Sequí-Domínguez, I., Hernández-Castillejo, L. E., Caverro-Redondo, I. (2021). Prevalence and trends of underweight in European children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 60(7), 3611-3624. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02540-0>
- Gönç, E. N., Özön, Z. A., Alikashiçoğlu, A., Kandemir, N. (2015). Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi ve Boy Kısaldığında Tanısal Yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 58(2), 80-85.
- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı, TÜBİTAK.
- Harding, K. L., Aguayo, V. M., Webb, P. (2018). Factors associated with wasting among children under five years old in South Asia: Implications for action. *PLOS ONE*, 13(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198749>
- Hassanzadeh-Rostami, Z., Mirshekari, M., Ranjbaran, H., Khosravi, S., Faghih, S. (2018). Effect of Game-Based Nutrition Education on Nutritional Knowledge of Preschool Children. *International Journal of Nutrition Sciences*, 3(1), 50-55. https://ijns.sums.ac.ir/article_43435.html
- Hossain, F. B., Shawon, M. S. R., Al-Abid, M. S. U., Mahmood, S., Adhikary, G., Bulbul, M. M. I. (2020). Double burden of malnutrition in children

- aged 24 to 59 months by socioeconomic status in five South Asian countries: evidence from demographic and health surveys. *BMJ Open*, 10(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032866>
- Juonala, M., Magnussen, G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., Srinivasan, S. R., Daniels, S. R., Davis, P. H., Chen, W., Cheung, M., Viikari, J. S. A., Dwyer, T., Raitakari, O. T. (2011). *Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors*.
- Kang, Y., Aguayo, V. M., Campbell, R. K., West, K. P. (2018). Association between stunting and early childhood development among children aged 36–59 months in South Asia. *Maternal and Child Nutrition*, 14. <https://doi.org/10.1111/mcn.12684>
- Kassie, G. W., Workie, D. L. (2019). Exploring the association of anthropometric indicators for under-five children in Ethiopia. *BMC Public Health*, 19(1), 764. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7121-6>
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., Van Goudoever, J. B., De Waard, M., Brands, B., Grivell, R. M., Deussen, A. R., Dodd, J. M., Patro-Golab, B., Zalewski, B. M., Koletzko, H. C. B. (2019). Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Review Article Ann Nutr Metab*, 74, 93-106. <https://doi.org/10.1159/000496471>
- Köksal, G., Gökmen Özel, H. (2021). *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi* (C. 8).
- Lee, E. Y., Yoon, K. H. (2018). Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. İçinde *Frontiers of Medicine* (C. 12, Sayı 6, ss. 658-666). Higher Education Press. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0640-1>
- Leme, A. C., Muszynski, D., Mirotta, J. A., Carroll, N., Hogan, J. L., Jewell, K., Yu, J., Fisberg, R. M., Duncan, A. M., Ma, D. W. L., Haines, J. (2021). Diet Quality of Canadian Preschool Children: Associations with Socio-demographic Characteristics. <https://doi.org/10.3148/cjdpr-2021-009>, 82(3), 131-135. <https://doi.org/10.3148/CJDPR-2021-009>
- Li, Z., Kim, R., Vollmer, S., Subramanian, S. V. (2020). Factors Associated with Child Stunting, Wasting, and Underweight in 35 Low- And Middle-Income Countries. *JAMA Network Open*, 3(4). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3386>
- Matonti, L., Blasetti, A., Chiarelli, F. (2021). Nutrition and growth in children. *Minerva Pediatrica*, 72(6). <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05981-2>

- Pansiyonlu Okullar İçin Beslenme Hizmetleri Rehberi (2016). Millî Eğitim Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, Gazi Üniversitesi Sağlık bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
- Murimi, M. W., Florencia Moyeda-Carabaza, A., Nguyen, B., Saha, S., Amin, R., Njike, V. (2018). *Factors that contribute to effective nutrition education interventions in children: a systematic review*. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy020>
- Myatt, M., Khara, T., Schoenbuchner, S., Pietzsch, S., Dolan, C., Lelijveld, N., Briend, A. (2018). Children who are both wasted and stunted are also underweight and have a high risk of death: A descriptive epidemiology of multiple anthropometric deficits using data from 51 countries. *Archives of Public Health*, 76(1). <https://doi.org/10.1186/s13690-018-0277-1>
- Mzumara, B., Bwembya, P., Halwiindi, H., Mugode, R., Banda, J. (2018). Factors associated with stunting among children below five years of age in Zambia: Evidence from the 2014 Zambia demographic and health survey. İçinde *BMC Nutrition* (C. 4, Sayı 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s40795-018-0260-9>
- Namakin, K., Reza Sharifzadeh, G., Zardast, M., Khoshmohabbat, Z., Saboori, M. (2014). Comparison of the WHO Child Growth Standards with the NCHS for Estimation of Malnutrition in Birjand-Iran. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(5).
- Nandi, A., Bhalotra, S., Deolalikar, A. B., Laxminarayan, R. (2017). *The Human Capital and Productivity Benefits of Early Childhood Nutritional Interventions* (3rd bs). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, Washington (DC). <http://euro-pepmc.org/books/NBK525244>
- Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G., Darendeliler, F., Baş, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51, 1-14.
- Nittari, G., Scuri, S., Petrelli, F., Pirillo, I., Di Luca, N. M., Grappasonni, I. (2019). Fighting obesity in children from European world health organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *LA CLINICA TERAPEUTICA*, 170(3). <https://doi.org/10.7417/CT.2019.2137>
- Norris, S. A., Frongillo, E. A., Black, M. M., Dong, Y., Fall, C., Lampl, M., Liese, A. D., Naguib, M., Prentice, A., Rochat, T., Stephensen, C. B., Tinago, C. B., Ward, K. A., Wrottesley, S. V., Patton, G. C. (2022). Nutrition in adolescent growth and development. *The Lancet*, 399(10320), 172-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01590-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01590-7)

- Nshimiyiryo, A., Hedt-Gauthier, B., Mutaganzwa, C., Kirk, C. M., Beck, K., Ndayisaba, A., Mubiligi, J., Kateera, F., El-Khatib, Z. (2019). Risk factors for stunting among children under five years: A cross-sectional population-based study in Rwanda using the 2015 Demographic and Health Survey. *BMC Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6504-z>
- Perez-Escamilla, R., Bermudez, O., Buccini, G. S., Kumanyika, S., Lutter, C. K., Monsivais, P. et al. (2018). Nutrition disparities and the global burden of malnutrition. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2252>
- Pries, A. M., Filteau, S., Ferguson, E. L. (2019). Snack food and beverage consumption and young child nutrition in low- and middle-income countries: A systematic review. *Maternal & Child Nutrition*, 15(S4), e12729. <https://doi.org/10.1111/MCN.12729>
- Said Mohamed, R., Micklesfield, L. K., Pettifor, J. M., Norris, S. A. (2015). Has the prevalence of stunting in South African children changed in 40 years? A systematic review. *BMC Public Health*, 15(1), 534. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1844-9>
- Samour, P. Q., King, K. (2016). *Pediatric Beslenme Esasları* (G. Samur, çev.). Nobel Yayıncılık, Ankara.
- Scaglioni, S., Mazzocchi, A., De Cosmi, V., Andueza, N., Navas-Carretero, S., Cuervo, M. (2022). Effectiveness of Nutritional Strategies on Improving the Quality of Diet of Children from 6 to 12 Years Old: A Systematic Review. *Nutrients* 2022, Vol. 14, Page 372, 14(2), 372. <https://doi.org/10.3390/NU14020372>
- Schwarzenberg, S. J., Georgieff, M. K., Daniels, S., Corkins, M., Golden, N. H., Kim, J. H., Lindsey, C. W., Magge, S. N. (2018). Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics*, 141(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3716>
- Shah, S., Munyuzangabo, M., Gaffey, M. F., Kamali, M., Jain, R. P., Als, D., Meteke, S., Radhakrishnan, A., Siddiqui, F. J., Ataullahjan, A., Bhutta, Z. A. (2020). Delivering non-communicable disease interventions to women and children in conflict settings: a systematic review. *BMJ global health*, 5(Suppl 1). <https://doi.org/10.1136/BMJGH-2019-002047>
- Snetselaar, L. G., De Jesus, J. M., Desilva, D. M., Stoody, E. E. (2021). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025: Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key Recommendations. *Nutrition Today*, 56(6), 287-295. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000512>
- Soliman, A., De Sanctis, V., Alaraj, N., Ahmed, S., Alyafei, F., Hamed, N., Soliman, N. (2021). Early and Long-term Consequences of Nutritional

- Stunting: From Childhood to Adulthood. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, 92(1). <https://doi.org/10.23750/ABM.V92I1.11346>
- Solmaz, P., Başkale, H. (2022). Çocuklarda Meyve ve Sebze Tüketimini Artırmaya Yönelik Kanıt Temelli Yaklaşımlar. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 145-150.
- Sotiraki, M., Malliou, A., Tachirai, N., Kellari, N., Grammatikopoulou, M. G., Sergeantanis, T. N., Vassilakou, T. (2022). Burden of Childhood Malnutrition: A Roadmap of Global and European Policies Promoting Healthy Nutrition for Infants and Young Children. İçinde *Children* (C. 9, Sayı 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/children9081179>
- Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S., Atkins, V. J., Baker, P. I., Bogard, J. R., Brinsden, H., Calvillo, A., De Schutter, O., Devarajan, R., Ezzati, M., Friel, S., Goenka, S., Hammond, R. A., Hastings, G., Hawkes, C., Herrero, M., Hovmand, P. S., Howden, M., ... Dietz, W. H. (2019). The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *The Lancet*, 393(10173), 791-846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
- Syahrul, S., Kimura, R., Tsuda, A., Susanto, T., Saito, R., Ahmad, F. (2016). Prevalence of underweight and overweight among school-aged children and it's association with children's sociodemographic and lifestyle in Indonesia. *International Journal of Nursing Sciences*, 3(2), 169-177. <https://doi.org/10.1016/J.IJNSS.2016.04.004>
- Thurstans, S., Sessions, N., Dolan, C., Sadler, K., Cichon, B., Isanaka, S., Roberfroid, D., Stobaugh, H., Webb, P., Khara, T. (2022). The relationship between wasting and stunting in young children: A systematic review. *Maternal & Child Nutrition*, 18(1), e13246. <https://doi.org/10.1111/MCN.13246>
- Tosheno, D., Mehretie Adinew, Y., Thangavel, T., Bitew Workie, S. (2017). Risk Factors of Underweight in Children Aged 6-59 Months in Ethiopia. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6368746>
- UNICEF. (2019). *The State of the World's Children 2019. Children, Food and Nutrition: Growing well in a changing world*. <https://www.unicef.org/reports/state-of-worlds-children-2019>
- Ünal, F. (2017). 0-12 Yaş Arası Çocuklarda Dengeli Beslenmenin Önemi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 9(6), 17-27.
- Wali, N., Agho, K. E., Renzaho, A. M. N. (2020). Factors Associated with Stunting among Children under 5 Years in Five South Asian Countries (2014–2018): Analysis of Demographic Health Surveys. *Nutrients*, 12(12), 3875. <https://doi.org/10.3390/nu12123875>

- World Health Organization. (2019). *Nutrition Landscape Information System (NLiS) country profile indicators: interpretation guide, second edition*.
- World Health Organization. (2023). *Malnutrition*. .
- World Health Organization. (2024). *Çocuk Büyüme Standartları*.
<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/who-multicentre-growth-reference-study>
- World Health Organization, UNICEF, World Bank Group. (2023). *Levels and trends in child malnutrition*.
- Yildirim Süt, Ö., Yiğit KUTLUCA, A. (2021). Beslenme Eğitiminin Çocukların Beslenme Kararları ve Akıl Yürütme Örüntüleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. *Yaşadıkça Eğitim*, 35(2), 594-620.
<https://doi.org/10.33308/26674874.2021352333>
- Young, M. F., Hong Nguyen, P., Gonzalez Casanova, I., Yaw Addo, O., Mai Tran, L., Nguyen, S., Martorell, R., Ramakrishnan, U. (2018). *Role of maternal preconception nutrition on offspring growth and risk of stunting across the first 1000 days in Vietnam: A prospective cohort study*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203201>
- Zembat, R., Kılıç, Z., Ünlüer, E., Çobanoğlu, A., Usbaş, H., Bardak, M. (2015). Çocuğun Beslenme Alışkanlığı Kazanmasında Okul Öncesi Eğitim Kurumlarının Yeri. İçinde *Hacettepe University Faculty of Health Science Journal* (C. 1, ss. 417-424).
- Zenebe, M., Gebremedhin, S., Henry, C. J., Regassa, N. (2018). School feeding program has resulted in improved dietary diversity, nutritional status and class attendance of school children. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/S13052-018-0449-1/TABLES/4>
- Zhou, W. J., Xu, X. L., Li, G., Sharma, M., Qie, Y. L., Zhao, Y. (2014). Effectiveness of a school-based nutrition and food safety education program among primary and junior high school students in Chongqing, China., 23(1), 37-49. <https://doi.org/10.1177/1757975914552914>



BÖLÜM 4

Çocuklarda Kabızlık

Serkan Tursun¹ & Ayşegül Alpcan²

¹ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
<https://orcid.org/0000-0003-3354-6360>

² Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
<https://orcid.org/0000-0001-9447-4263>

Giriş

Kabızlık, çocukluk döneminde sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde çocukların yaklaşık %9 ila %30'u bu sorundan etkilenmektedir. Türkiye'de yapılan bir araştırma, okul çağındaki çocukların %7.2'sinin kabızlık yaşadığını göstermektedir. Ayrıca, gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların yaklaşık %30'u kabızlıkla ilgili şikayetlerden kaynaklanmaktadır. Bu durum, cinsiyet farkı gözetmemektedir(1-3).

Tanım

Pratik klinikte, genel olarak seyrek dışkılama, ağrılı dışkılama veya her ikisi olarak tanımlanır. Çoğu durumda, ebeveynler çocuklarının dışkılarının çok büyük, çok sert, ağrılı olmasından yeterince sık olmamasından olmasından endişe duyarlar (3).

Kuzey Amerika Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPG-HAN), kabızlığı "2 hafta veya daha uzun sürede hastada sıkıntıya neden olacak düzeyde dışkılamada gecikme veya zorluk " olarak tanımlamaktadır (4).

Kabızlığın Nedenleri

Fonksiyonel kabızlık

Fonksiyonel kabızlık, bir yaş ve üzeri sağlıklı çocuklarda kabızlık vakalarının %95'inden fazlasından sorumludur ve özellikle okul öncesi yıllarda yaygındır. Fonksiyonel kabızlık, dışkı sıklığını, sertliğini ve boyutunu tanımlayan altı kriterden en az ikisinin varlığıyla tanımlanır (Tablo1). Tanıda ayrıca semptomların organik nedenlerinin dışlanması gerektirir. Karın ağrısı genellikle fonksiyonel kabızlıkla ilişkilendirilse de, tanı kriterleri arasında değildir (5,6).

Tablo 1: Çocuklarda kabızlık için Roma IV kriterleri (5,6)

4 yaşına kadar bebekler ve yürümeye başlayan çocuklarda Aşağıdakilerden en az 2'si en az 1 aydır mevcuttur: *Haftada 2 veya daha az dışkılama *Aşırı dışkı tutulumu öyküsü *Ağrılı veya sert bağırsak hareketleri öyküsü *Geniş çaplı defekasyon *Rektal tuşe ile rektumda büyük bir dışkı kütlesi
Çocuklar ve ergenler (gelişimsel yaş ≥ 4 yıl) Aşağıdakilerden en az 2'si en az 1 ay boyunca haftada en az bir kez mevcut olmalıdır: *Haftada 2 veya daha az tuvalete dışkılama *Haftada en az 1 kez dışkı tutamama olayı *Retentif duruş veya aşırı istemli dışkı tutma öyküsü *Ağrılı veya sert bağırsak hareketleri öyküsü *Rektumda büyük bir dışkı kütlesinin varlığı *Tuvaleti tıkayabilecek büyük çaplı dışkıların geçmişi *Belirtiler başka bir tıbbi durumla tam olarak açıklanamıyor olması

Kaynak 5 ve 6'dan alınmıştır.

Küçük bebeklerde fonksiyonel kabızlık sıklıkla beslenme değişiklikleri sırasında (örneğin ek gıdaya geçiş esnasında) gelişir.

Yürümeye başlayan çocuklarda, fonksiyonel kabızlık genellikle tuvalet eğitimi zamanında gelişir. Yürümeye başlayan çocuklarda ve küçük çocuklarda, kabızlık şiddetli bir bez dermatiti veya dehidratasyonla ilişkili bir hastalığın ardından da gelişebilir.

Daha büyük çocuklarda ise okula başlama döneminde, okul sırasında dışkılamayı reddettikleri için gelişir (3).

Organik nedenler

Organik nedenler kabızlığı olan çocukların %5'inden azından sorumludur ancak küçük bebekler arasında daha yaygındır. Ana nedenler bebekler (tablo 2) veya daha büyük çocuklar (tablo 3) için tabloda listelenmiştir (7-11).

Tablo 2: Bebeklerde zorlu dışkılama ayırıcı tanısı (7)

Zorlu dışkılama nedeni	Klinik
Anal fissür	Sağlıklı bebek Kabızlık geçmişi olabilir veya olmayabilir Anüs muayenesinde çatlak tespit edilebilir Zorlanma, dışkının istemli olarak tutulmasından kaynaklanabilir
İnek sütü intoleransı	Sağlıklı bebek Diyette inek sütü proteini olması Kan ve/veya mukus içeren normal veya cıvık dışkı
Hirschsprung hastalığı	Yenidoğan bebek Mekonyumun gecikmiş geçiş öyküsü (yaşamın 48 saatinden sonra) Kabızlık veya karın şişkinliği, ara sıra ishal Rektal muayenede sıkı sfinkter, boş veya dar ampulla ve/veya parmak çekildiğinde patlayıcı dışkı fıskırması Anorektal manometri rektosfinkterik gevşeme refleksinin yokluğunu göstermektedir Rektal biyopside ganglion hücreleri yok

7 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3 :Büyük çocuklarda kabızlık nedenleri (8-11)

Fonksiyonel kabızlık
İnek sütü veya diğer diyet proteinlerine karşı intolerans
Düşük diyet lifi
Yavaş geçişli kabızlık
Yetersiz sıvı alımı
Hareketsizlik
Anoreksiya nervoza
Açlık
Nörojenik nedenler
Hirschsprung hastalığı
Meningmyelosel
Medulla spinalis yaralanması
Sakral teratom
Nörofibromatozis
İnfanıl botulizm
Psödoobstrüksiyon
Bağırsak nöronal displazi
Ailevi veya edinilmiş disotonomi
Duchenne kas distrofisi
Endokrin ve metabolik nedenler
Kistik fibrozis
Hipokalemi
Kurşun zehirlenmesi
D vitamini intoksikasyonu
Hipo- veya hiperkalsemi
Hipotiroidizm
Şeker hastalığı
Feokromositoma
Çoklu endokrin neoplazi tip 2B (MEN2B)
Poliüri (dehidratasyona yol açar)
Juvenil sistemik skleroz (skleroderma)
Porfiria
Anatomik nedenler
Anorektal malformasyonlar
Bağırsak obstrüksiyonu
Küçük sol kolon sendromu
Çölyak hastalığı
İlaçlar

8,9,10,11 numaralı kaynaktan faydalanılmıştır

Değerlendirme

İlk değerlendirme, ayrıntılı bir öykü alımı ve fiziksel muayeneye dayanır. Bu süreç, kabızlığın potansiyel organik nedenlerine dair ipuçları aramayı içerir. Eğer bu tür bir endişe belirginleşirse, ek testler ve görüntüleme yöntemleriyle organik nedenlerin araştırılması gereklidir.Öte yandan, fonksiyonel kabızlık genellikle çevresel, psikolojik veya davranışsal faktörlerle ilişkilidir. Değerlendirme, çocuğun günlük alışkanlıklarını, diyetini ve tuvalet alışkanlıklarını da göz önünde bulundurarak, bu faktörlerin kabızlık üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemeye çalışır. Özellikle diyetle yetersiz lif alımı, su tüketimi ve tuvalet alışkanlıklarındaki zorluklar gibi faktörler, tedavi sürecinde odaklanılması gereken alanlardır.Kabızlık değerlendirmesi, yalnızca fiziksel belirtileri incelemekle kalmaz,

aynı zamanda çocuğun yaşam tarzı ve davranışsal faktörlerini de göz önünde bulundurarak bütünsel bir yaklaşım benimser. Bu sayede, kabızlığın tedavi edilmesi için en uygun stratejiler belirlenebilir. Organik nedenlerin olasılığını düşündüren gelen alarm işaretleri şunlardır (12-14):

Akut semptomlar ve bulgular

Gecikmiş mekonyum çıkışı (yaşamın 48 saatinden sonra oldu ise)

Özellikle kabızlık öyküsü veya Hirschsprung hastalığı için risk faktörleri (örneğin Down sendromu) varsa, küçük bir bebekte ateş, kusma veya ishal

Rektal kanama (anal fissürden kaynaklanmadığı sürece)

Şiddetli karın şişkinliği

Kronik semptomlar ve belirtiler

Doğumdan itibaren veya erken bebeklikten itibaren kabızlık mevcut

İdrar kaçırma veya mesane hastalığı var ise

Kilo kaybı veya zayıf kilo alımı

Büyüme geriliği

Ekstraintestinal semptomlar (özellikle nörolojik defisitler)

Olası anorektal bozukluğu düşündüren fiziksel bulgular (örn. öne doğru yer değiştirmiş anüs veya sakral omurga anomalileri)

Hirschsprung hastalığı ile ilişkili konjenital anomaliler veya sendromlar (örneğin, genitoüriner anomaliler, Down sendromu)

Fonksiyonel kabızlıktan şüphelenildiğinde, çocuğun bağırsak aktivitelerini etkilemiş olabilecek psikososyal veya çevresel faktörlere özel dikkat gösterilmelidir. Mümkünse, ebeveynler beş ila yedi günlük bir semptom ve diyet geçmişi hazırlamalı dışkı sıklığını ve görünümünü ve dahil olan herhangi bir ağrıyı kaydetmeye özen göstermelidir (15).

TEDAVİ

Kabızlık yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıktığında, organik nedenler, anorektal malformasyon ve özellikle anal stenoz tanıları mutlaka dışlanmalı sonra tedaviye başlanmalıdır (7-11).

Tedavinin temel ilkeleri arasında kolonun boşaltılması, dışkılama sırasında ağrının ortadan kaldırılması ve düzenli bağırsak alışkanlıklarının oluşturulması yer alır (16).

Çocuğun beslenme düzeninin sağlanması diyetle lif içeriğininve sıvı alımının artırılması önemlidir. Çocuğun sıvı ve karbonhidrat alımını artırmak gibi diyet değişiklikleri genellikle kabızlığın tedavisinin bir parçası olarak önerilir. Kompleks karbonhidratlar ve emilemeyen şekerler (örneğin sorbitol) birçok meyve suyuunda (örneğin kuru erik, armut, elma) bulunur. Bu karbonhidratlar dışkı su içeriğini artırarak dışkı sıklığını artırır (15-17).

Hastanın düşük demirli bir formüle geçirilmesi gerekli değildir. Birkaç çalışma, demir takviyeli formüllerin tüketilmesinin kabızlık sıklığının artmasıyla ilişkili olmadığını göstermiştir (18,19)

Bazı kanıtlar gastrointestinal floranın bağırsak hareketliliğinde önemli olduğunu gösterse de, kabızlık çeken çocuklarda bağırsak florasının sağlıklı kontrollerdeki bağırsak florasından farklı olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Hem *Lactobacillus* hem de *Bifidobacterium'un* sağlıklı yetişkinlerde dışkı sıklığını artırdığı ve dışkı kıvamını azalttığı gösterilmiş olsa da, probiyotiklerin yetişkinlerde veya çocuklarda kabızlığı tedavi etmede etkili olduğuna dair çok az kanıt vardır (19).

Kabızlıkta kolon, gerilme nedeniyle, dışkı yüküne tepkisiz kalmıştır. Etkili tedavi ile kolonun tutarlı ve tam olarak boşaltılmasını sağlanır. Böylece kendi kendine çalışmaya şartlanır. Bu kavram "*bağırsakların yeniden eğitimi*" olarak bilinir. Bağırsak yeniden eğitiminde dört genel adım vardır (17-20):

-Kolonun boşaltılması (Büyük rektal dışkı kitlesi veya fekal inkontinansı olan çocuklarda)

-Düzenli boşaltımı sağlamak ve tekrarlayan kabızlığı önlemek için uzun süreli laksatif tedavisi ve davranış terapisi

-Yumuşak dışkıyı korumak için diyet değişiklikleri (öncelikle lif ve sıvı içeriğinin artırılması)

- Tolere edildiği takdirde laksatiflerin kademeli olarak azaltılması ve kesilmesi

Bu multimodal terapi, bağırsak hareketleri azalmış olan, ağırlı dışkılaması veya kanaması olan, anal fissürü olan veya belirgin zorlanması olan, çok büyük çaplı dışkısı olan çocuklar için özellikle faydalıdır. Müdahalenin türü ve yoğunluğu, kabızlığın şiddetine ve çocuğun gelişim aşamasına göre ayarlanmalıdır ve genellikle yakın takip gereklidir. Terapinin amacı yumuşak dışkının geçişidir, id-

eal olarak günde bir kez ve iki günde bir kezden az olmamalıdır. Bu hedefe ulaşılmadan önce haftalar, aylar ve bazen yıllar süren laksatif ve davranış terapisi gerekebilir (21-24).

Çocuğun ebeveynleri veya bakıcıları bağırsak yeniden eğitimi ve davranış değişikliği konusunda etkili bir şekilde eğitilmelidir, böylece evde sürdürülebilir tedaviyi uygulayabilirler. Sonuç olarak, çoğu hastada semptomlar iyileşir. Bu durum gözlemsel çalışmalar ve klinik deneyim tarafından da desteklenmektedir (21-26)

Ebeveyn eğitimi

Ebeveynlerin/bakıcıların ve çocuğun kabızlık konusunda etkili bir şekilde eğitilmesi, kronik davranış kalıplarını değiştirmede çok önemlidir. Düzenli takip ve periyodik muayeneler esnasında devam eden destek ve teşvik esastır (20,23).

Bağırsak yeniden eğitimine aşamalı yaklaşım

Kronik kabızlık nedeniyle tıbbi yardıma gelen çocukların çoğunda dışkı birikmesi vardır ve tedaviye başlamadan önce rektumun boşaltılması faydalanırlar. Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip çocuklar için bir boşaltma adımı önerilmektedir (25,26)

- Kabızlıkla ilişkili dışkı tutamama
- Karın muayenesinde, dijital rektal muayenede veya karın radyografisinde (eğer yapıldıysa) belirgin dışkı kitlesi
- Öyküden dışkının az boşaltıldığının öğrenilmesi

İlaç seçimi

Oral veya nazogastrik ilaçlar, rektal ilaçlar veya bunların bir kombinasyonu ile etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir. Ebeveynler/bakıcılar ve çocuk karara dahil edilmelidir 27 Dikkate alınması gerekenler şunlardır:

-Çoğu çocuk için, invaziv olmadığı ve çocuğun kontrol hissetmesine yardımcı olabileceği için, boşaltma için oral tedavi önerilmektedir. Oral ilaçlar ayrıca, ağrılı dışkılama, perineal travma veya lavmanları tolere etmede zorluk öyküsü olan çocuklar için özellikle değerlidir Ancak, gerekli hacme uyum sağlamak zor olabilir ve tam boşaltmayı sağlamak için genellikle iki ile üç günlük tedavi gerekir (27,28).

-Şiddetli tıkanıklığı olan hastalar için rektal ilaçlar gerekebilir ve genellikle oral ilaçlarla birlikte kullanılır. Rektal ilaçlar, tıkanıklığı gidermek için oral ilaçlardan daha hızlı etkilidir ve tuvalete oturmak için güçlü bir motivasyon kaynağı olabilir. Ancak, lavmanlar invaziv olduğu ve işbirliği yapmayan veya korkan bir çocuğa uygulanması zor olabileceği için şiddetli tıkanıklığı olan hastalar dışında kullanılmamalıdır (14,27,29).

Kolon boşaltıldıktan sonra, genellikle kronik laksatif tedavisi gerekir. Küçük çocuklarda, bağırsak hareketlerinin geçişiyle ilişkili herhangi bir ağrıyı ortadan kaldırmak son derece önemlidir. Çok yumuşak dışkı üretmek için çok büyük dozlarda laksatif kullanmak gerekebilir (30).

Birkaç ay boyunca laksatif tedavisine devam etmek genellikle gereklidir. Sonuç olarak, ebeveynlere uzun vadeli laksatif kullanımının güvenli olduğuna dair güvence vermek çok önemlidir.

Çocukta anal fissür varsa, semptomatik rahatlama sağlamak için kısa bir süre Xylocaine merhem veya hidrokortizon supozituar kullanımı faydalı olabilir (29,30).

Birçok durumda, kabızlığın yönetiminde uzun vadeli başarı, çocuğun düzenli ve rutin tuvalet saatleri oluşturmaya bağlıdır. Genellikle çocuğun günde iki kez 5-10 dakika, tercihen kahvaltıdan sonra ve gastrokolik refleksden faydalanmak için akşam yemeğinden sonra tuvalete gitmesinin teşvik edilmesi önerilir. Okul çağındaki çocuklar için, çocuğun okuldayken tuvalete gitmesini beklememek tercih edilir. Etkilenen çocuk haftalarca veya aylarca belirgin bir ağrı, korku veya aşırı ıkınma olmadan düzenli olarak bağırsak hareketleri geçirdiğinde, müshil tedavisini kesmeyi denemek mantıklıdır. Aileye, özellikle çocuğun günlük rutininde değişiklikler olduğunda (örneğin, tatiller) ve stres zamanlarında nüksetmelerin yaygın olduğunu bildirilmez (15,18,25).

Kaynaklar

1. Scott, S. M., Simrén, M., Farmer, A. D., et al. (2021). Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 1: Epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterology and Motility*, 33(6), e14050.
2. Diaz, S., Bittar, K., & Mendez, M. D. (2021). Constipation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
3. İnan, M., Aydinler, C. Y., Tokuç, B., Aksu, B., Ayvaz, S., Ayhan, S., et al. (2007). Factors associated with childhood constipation. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 43(8), 700-706.
4. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2006). Evaluation and treatment of constipation in children: Summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(3), 405-407.
5. Benninga, M. A., Faure, C., Hyman, P. E., et al. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*, 150(6), 1443-1454.e2.
6. Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., et al. (2016). Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*, 150(6), 1455-1467.e1.
7. Vetisonline. (2024). Constipation in infants and children: Evaluation. Retrieved November 2024, from
8. Tunnessen, W. J. (1999). Constipation and fecal retention. In *Signs and Symptoms in Pediatrics* (3rd ed., p. 518). Lippincott Williams & Wilkins.
9. Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., et al. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(3), 258-265.
10. Kajbafzadeh, A. M., Sharifi-Rad, L., Seyedian, S. S., et al. (2014). Generalized joint hypermobility and voiding dysfunction in children: Is there any relationship? *European Journal of Pediatrics*, 173(2), 197-202.
11. Kraus, D., Wong, B. L., Horn, P. S., & Kaul, A. (2016). Constipation in Duchenne muscular dystrophy: Prevalence, diagnosis, and treatment. *Journal of Pediatrics*, 171, 183-189.e1.
12. Procter, E., & Loader, P. (2003). A 6-year follow-up study of chronic constipation and soiling in a specialist pediatric service. *Child Care, Health and Development*, 29(2), 103-107.
13. Leung, A. K., Chan, P. Y., & Cho, H. Y. (1996). Constipation in children. *American Family Physician*, 54(2), 611-617.

14. Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., et al. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(3), 258-265.
15. van Summeren, J. J. G. T., Holtman, G. A., van Ommeren, S. C., et al. (2018). Bladder symptoms in children with functional constipation: A systematic review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 67(5), 552-559.
16. Varni, J. W., Bendo, C. B., Nurko, S., Shulman, R. J., Self, M. M., Franciosi, J. P., et al. (2014). Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *Journal of Pediatrics*, 164(3), 722-729.
17. Michail, S., Gendy, E., Preud'Homme, D., & Mezzoff, A. (2004). Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(2), 197-202.
18. Wegh, C. A. M., Baaleman, D. F., Tabbers, M. M., Smidt, H., & Benninga, M. A. (2022). Nonpharmacologic treatment for children with functional constipation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatrics*, 240, 136-149.e5.
19. Wallace, C., Sinopoulou, V., Gordon, M., et al. (2022). Probiotics for treatment of chronic constipation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(3), CD014257.
20. Vilanova-Sanchez, A., Gasior, A. C., Toocheck, N., et al. (2018). Are Senna-based laxatives safe when used as long-term treatment for constipation in children? *Journal of Pediatric Surgery*, 53(4), 722-727.
21. Staiano, A., Andreotti, M. R., Greco, L., et al. (1994). Long-term follow-up of children with chronic idiopathic constipation. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(3), 561-567.
22. Benninga, M. A., & Taminiau, J. A. (2001). Diagnosis and treatment efficacy of functional non-retentive fecal soiling in childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 32(Suppl. 1), S42-S46.
23. van Ginkel, R., Reitsma, J. B., Büller, H. A., et al. (2003). Childhood constipation: Longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*, 125(2), 357-363.
24. McGrath, M. L., Mellon, M. W., & Murphy, L. (2000). Empirically supported treatments in pediatric psychology: Constipation and encopresis. *Journal of Pediatric Psychology*, 25(4), 225-239.
25. Rockney, R. (1999). Encopresis. In M. D. Levine, W. B. Carey, & A. C. Crocker (Eds.), *Developmental-Behavioral Pediatrics* (3rd ed., p. 413). W. B. Saunders.
26. Levine, M. D. (1982). Encopresis: Its potentiation, evaluation, and alleviation. *Pediatric Clinics of North America*, 29(2), 315-330.

27. Gleghorn, E. E., Heyman, M. B., & Rudolph, C. D. (1991). No-enema therapy for idiopathic constipation and encopresis. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 30(11), 669-673.
28. Rockney, R. (1999). Encopresis. In M. D. Levine, W. B. Carey, & A. C. Crocker (Eds.), *Developmental-Behavioral Pediatrics* (3rd ed., p. 413). W. B. Saunders.
29. Loening-Baucke, V. (2002). Encopresis. *Current Opinion in Pediatrics*, 14(5), 570-574.
30. Pijpers, M. A., Tabbers, M. M., Benninga, M. A., & Berger, M. Y. (2009). Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: A systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Archives of Disease in Childhood*, 94(2), 117-131.



BÖLÜM 5

Çocuklarda Çinko Eksikliği

Ayşegül Alpcan¹ & Serkan Tursun²

¹ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
<https://orcid.org/0000-0001-9447-4263>

² Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
<https://orcid.org/0000-0003-3354-6360>

GİRİŞ

Çinko, büyüme, doku onarımı ve yara iyileşmesi, bağırsak mukoza bütünlüğü, testis hormonlarının sentezi ve bağışıklık sisteminde rol oynayan temel bir eser elementtir. Çinko eksikliği dünya çapında beslenmeyle ilgili morbiditenin önemli bir bileşenidir. Şiddetli çinko eksikliğine bağlı semptomlar arasında büyüme geriliği, ishal, primer hipogonadizm, cilt hastalıkları, bozulmuş tat, koku alımı ve bozulmuş bağışıklık sistem, ve enfeksiyona karşı direnç bulunur (Tablo1) (1,2). Çinko eksikliği riski taşıyan popülasyonlarda çinko takviyesi veya gıda takviyesinin ciddi çocukluk çağı enfeksiyon hastalıklarının insidansı ve sonucu üzerinde yararlı etkileri olduğu görülmektedir (3).

Çinko alımı için önerilen miktar diyetle alım miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişir; erken çocukluk döneminde günde 3 mg, yetişkin kadınlarda günde 8 mg ve yetişkin erkeklerde günde 11 mg alım önerilmektedir (4,5). Gereksinimler hamilelik ve emzirme döneminde biraz daha yüksektir.

Çinkonun birincil besin kaynakları arasında et ve kabuklu deniz ürünleri gibi hayvansal ürünler ve nohut, kaju ve kabak çekirdeği gibi bazı bitkisel ürünler bulunur. Bitkisel ürünler arasında, zenginleştirilmiş hazır yenilebilen tahıllar en yaygın çinko kaynağıdır (6). Tipik bir karma beslenmede yeterli besin çinko kaynakları mevcuttur. Lakto-ovo vejetaryenler yeterli seviyelere ulaşmak için daha fazla zenginleştirilmiş tahıla veya tam tahıllara, baklagillere, süte, yumurtaya, kuruyemişe ve tohuma ihtiyaç duyarlar (5-7)

Tablo1 Çinko eksikliği bulguları (1-4)

Karın ağrısı
Saç dökülmesi
Anoreksiya
Blefarit
Keratit
Gecikmiş yara iyileşmesi
Depresyon
Dermatit (özellikle ağız ve anüs çevresinde)
İshal
Dizartri
Tat alma bozukluğu
Ateş

Glosit
Büyüme geriliği
Hipogonadizm
Bağışıklık sistemi bozukluğu
Konsantrasyon bozukluğu
Tremor
Sinirlilik
Gece körlüğü
Nistagmus
Paronişi
Pika
Stomatit

Etyoloji

Besinsel çinko alımının yetersiz olması, kaynakları kısıtlı ülkelerdeki yoksul çocukları etkileyen önemli sağlık sorunudur. Yalnızca anne sütüyle beslenen ve altı aylıktan sonra tamamlayıcı besinlere geç başlanan bebeklerde çinko eksikliği görülebilir. Risk, çinko eksikliğinin yaygın olduğu, popülasyonlarda ve güçlendirilmemiş anne sütü alan prematüre bebeklerde artar (8,9). Diğer risk faktörleri arasında malabsorptif hastalıklar bulunur. Klinik durum, akrodermatitis enteropatika'ya benzerdir (10-13). **Geçici yenidoğan çinko eksikliği** ise çinko taşıyıcısı ZnT-2 genindeki (*SL C 30A2*) nadir bir patojenik varyanttan kaynaklanır (14). Bu varyanta sahip emziren kişilerin anne sütünde çok düşük çinko konsantrasyonu bulunur ve buna bağlı olarak emzirilen bebeklerinde çinko eksikliği görülür (15). Çinko taşıyıcısı geninde giderek artan sayıda klinik vaka ve gen anormalliği tanımlanmıştır ve bu durum, büyüme geriliği ve ishal dahil olmak üzere çinko eksikliği belirtileri gösteren bebeklerin ayırıcı tanısında dikkate alınabilir. Tahıl tanelerinde ve baklagillerde bulunan diyet fitatları çinko emilimini engeller ve çinko eksikliğine katkıda bulunabilir. Bu mekanizma, Afrika, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya bölgeleri gibi tahıl açısından zengin ve et açısından fakir diyetlere sahip popülasyonlarda görülür (16).

Acrodermatitis enteropatica; bağırsak çinko emiliminde resesif olarak kalıtılan kısmi bir kusurdur. Çinko taşınmasında rol oynayan bir proteini kodlayan *SLC39A4* genindeki mutasyonların sonucudur (17,18). Etkilenen bebeklerde

eritematöz ve vezikülobüllöz dermatit, alopesi, ishal, oftalmik bozukluklar (keratit, katarakt, retina dejenerasyonu ve optik atrofi), şiddetli büyüme geriliği, gecikmiş cinsel olgunlaşma, nöropsikiyatrik belirtiler ve sık enfeksiyonlar gelişir (19). Sendrom şiddetli çinko eksikliği ile ilişkilidir ve farmakolojik dozlarda çinko ile oral takviyeye yanıt verir.

Çinko eksikliğine neden olan hastalıklara inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malabsorpsiyonlar, kısa bağırsak sendromu, paraziter enfeksiyonlar, pankreas hastalıkları ve anoreksiya nervoza gibi gastrointesitinal bozukluklar da eklenebilir (20-22). Çinko eksikliğinden kaynaklanan dermatit, bebeklerde kistik fibrozun bir semptomatik bir özelliği olabilir (23-25). Dermatit, akrodermatitis enteropatika'ya benzer ancak daha yaygın olabilir ve yalnızca çinko takviyesine yanıt alınmayabilir (26). Esansiyel yağ asitlerindeki eş zamanlı eksiklikler veya protein-enerji yetersiz beslenmesi de dermatite katkıda bulunabilir.

Orak hücre hastalığı olan çocuklarda ve ergenlerde çinko eksikliği, yetersiz diyet alımını değil, böbrek tübülüslerinin defekti ve kronik hemoliz veya bozulmuş emilim nedeniyle artan idrar atılımına bağlı çinko eksikliği görülebilir (27,28). Şiddetli kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda ve yetişkinlerde düşük plazma çinko düzeyleri hipoalbuminemi, azalmış alım ve artmış idrar atılımı ile ilişkili olabilir (29,30).

Tanı

Plazma çinko konsantrasyonunun ölçümü, sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe rağmen çinko eksikliği için en yararlı klinik testtir. Ancak, bu test birçok klinik laboratuvarında kolayca analiz edilmez. Çinko, alkalen fosfataz aktivitesi için bir ko-faktör olduğundan, yaşa göre düşük serum alkalen fosfataz seviyeleri çinko eksikliği için destekleyici kanıt sağlar (31). Ancak, alkalen fosfataz seviyeleri genellikle bireyde ileri hastalık olmadığı sürece azalmaz. Saç, tükürük veya idrar çinko seviyeleri elde edilebilir ancak nadiren gereklidir (32). Çinko seviyesinin normal olduğu belirli klinik vakalarda, çinko takviyesine verilen klinik yanıt çinko eksikliği tanısını doğrulayabilir.

Akut ve kronik enfeksiyonlarda negatif akut faz reaktanı olarak düşük tespit edilebilir bu durumda serum çinko konsantrasyonlarını C-reaktif protein gibi bir inflamasyon belirteci ile birlikte yorumlamak faydalı olabilir (33). Düşük plazma çinko <60 mikrogram/dL (<9,2 mikromol/L) olarak tanımlanmıştır (34). Ancak, daha sonraki analizler sabah örneklerinden 65 veya 70 mikrogram/dL (9,9 veya 10,7 mikromol/L) daha yüksek bir eşik önermiştir (35,36).

Çinko seviyeleri nötrofillerde, lenfositlerde veya eritrositlerde de ölçülebilir, ancak bu analizlerin genellikle duyarlılığı düşüktür (5,37).

Tedavi

Yetersiz alımdan kaynaklanan çinko eksikliği için tipik oral replasman dozu 1-2 mg/kg/gün elementer çinkodur (37,38). Genellikle etyolojiye ve ciddiyete bağlı olarak en az dört ile altı haftalık tedavi gerektirir. Bazı durumlarda, yüksek çinko alımı nedeniyle bakır eksikliğinin oluşmamasını sağlamak için bakırın eş zamanlı uygulanması gerekir. Bu replasman dozları ayrıca Crohn hastalığı, kistik fibroz, karaciğer hastalığı veya orak hücre hastalığı gibi çinko eksikliğine yatkınlık oluşturan altta yatan hastalıkları olan hastalar için de uygundur (39).

Uzun süreli parenteral beslenme alan veya malarbsorbisyonu olan bebeklerin, serum çinko düzeylerinin yakından izlenmesiyle parenteral beslenmelerine ek çinko eklenmesi veya oral yoldan verilmesi gerekebilir (40).

Akrodermatitis enteropatika için daha yüksek replasman dozları önerilir: yaklaşık 3 mg/kg/gün elemental çinko (13,2 mg/kg/gün çinko sülfat veya 10,1 mg/kg/gün çinko asetat) (41,42). Çinko seviyeleri her üç ile altı ayda bir ölçülmelidir.

Çinko takviyesinden kaynaklanan toksisite nadirdir, ancak yüksek dozların uzun süreli uygulanması demir ve bakır dahil diğer minerallerin eksikliğine yol açabilir. Önerilen günlük alımın 10 katına kadar alım hiçbir semptom ortaya çıkmaz (3,4). Doğal çinko açısından zengin gıdalar ile beslenme, çinko eksikliğine ve sonuçlarına önemli bir çözüm olabilir. Bebekler için, et ve karaciğerin ilk gıda olarak kullanılması, kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde pratik bir çözüm sağlayabilir (16).

Kaynakların bol olduğu, çinko eksikliği riskinin düşük olduğu ortamlarda sağlıklı bebekler ve çocuklar için rutin çinko takviyesi gerekli değildir veya önerilmez. Benzer şekilde, çinko kaynağı açısından besleniliyorsa ampirik çinko takviyesi akut veya ishal, zatürre, idiopatik büyüme geriliği veya diğer rahatsızlıkları olan çocuklar için faydalı görünmemektedir [70

Sonuç

Çinko eksikliği, çocuklarda büyüme geriliği, bağışıklık sistemi zayıflığı ve genel sağlık sorunlarına yol açabilir. Özellikle yetersiz beslenme veya emilim bozuklukları yaşayan çocuklarda bu durum daha belirgin hale gelir. Çinko takviyeleri, eksikliği gidermek ve sağlıklı büyümeyi desteklemek için etkili bir yöntemdir

Kaynaklar

1. UNICEF, WHO, & World Bank. (2012). *Levels and trends in child malnutrition: Joint child malnutrition estimates*. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2012/en/>
2. Ramakrishnan, U., Nguyen, P., & Martorell, R. (2009). Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: Meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), 191–203.
3. Vetisonline. (2024). *Overview of dietary trace elements: Zinc*. Retrieved October 2024, from https://e1c9b1a9cc9b2679354d789c7627a4c889c411cc.vetisonline.com/contents/overview-of-dietary-trace-elements?section-Name=ZINC&search=zinc+deficiency&topicRef=5354&anchor=H58&source=see_link#H58
4. Gibson, R. S., King, J. C., & Lowe, N. (2016). A review of dietary zinc recommendations. *Food and Nutrition Bulletin*, 37(4), 443–460.
5. Institute of Medicine. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Food and Nutrition Board, Panel on Micronutrients.
6. Subar, A. F., Krebs-Smith, S. M., Cook, A., & Kahle, L. L. (1998). Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. *Pediatrics*, 102(5), 913.
7. Pennington, J. A. (1998). *Food values of portions commonly used* (7th ed.). Lippincott.
8. Miletta, M. C., Bieri, A., Kernland, K., et al. (2013). Transient neonatal zinc deficiency caused by a heterozygous G87R mutation in the zinc transporter ZnT-2 (SLC30A2) gene in the mother highlighting the importance of Zn (2+) for normal growth and development. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 259189.
9. Golan, Y., Kambe, T., & Assaraf, Y. G. (2017). The role of the zinc transporter SLC30A2/ZnT2 in transient neonatal zinc deficiency. *Metallomics*, 9(10), 1352.
10. Aumeistere, L., Ciproviča, I., Zavadská, D., et al. (2018). Zinc content in breast milk and its association with maternal diet. *Nutrients*, 10(9).
11. Watson, L., Cartwright, D., Jardine, L. A., et al. (2018). Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54(3), 319.
12. Stevens, J., & Lubitz, L. (1998). Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 34(1), 97.

13. Piela, Z., Szuber, M., Mach, B., & Janniger, C. K. (1998). Zinc deficiency in exclusively breast-fed infants. *Cutis*, 61(3), 197.
14. Heinen, F., Matern, D., Pringsheim, W., et al. (1995). Zinc deficiency in an exclusively breast-fed preterm infant. *European Journal of Pediatrics*, 154(1), 71.
15. Kuramoto, Y., Igarashi, Y., & Tagami, H. (1991). Acquired zinc deficiency in breast-fed infants. *Seminars in Dermatology*, 10(4), 309.
16. Golan, Y., Kambe, T., & Assaraf, Y. G. (2017). The role of the zinc transporter SLC30A2/ZnT2 in transient neonatal zinc deficiency. *Metallomics*, 9(10), 1352.
17. Kürý, S., Dréno, B., Bézieau, S., et al. (2002). Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nature Genetics*, 31(2), 239.
18. Wang, K., Pugh, E. W., Griffen, S., et al. (2001). Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. *American Journal of Human Genetics*, 68(4), 1055.
19. Cameron, J. D., & McClain, C. J. (1986). Ocular histopathology of acrodermatitis enteropathica. *British Journal of Ophthalmology*, 70(9), 662.
20. Brown, K. H., Hess, S. Y., Vosti, S. A., & Baker, S. K. (2013). Comparison of the estimated cost-effectiveness of preventive and therapeutic zinc supplementation strategies for reducing child morbidity and mortality in sub-Saharan Africa. *Food and Nutrition Bulletin*, 34(2), 199–214.
21. Ariff, S., Krebs, N. F., Soofi, S., et al. (2014). Absorbed zinc and exchangeable zinc pool size are greater in Pakistani infants receiving traditional complementary foods with zinc-fortified micronutrient powder. *Journal of Nutrition*, 144(1), 20–26.
22. Shaikhkhalil, A. K., Curtiss, J., Puthoff, T. D., & Valentine, C. J. (2014). Enteral zinc supplementation and growth in extremely-low-birth-weight infants with chronic lung disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(2), 185–189.
23. Wenk, K. S., Higgins, K. B., & Greer, K. E. (2010). Cystic fibrosis presenting with dermatitis. *Archives of Dermatology*, 146(2), 171.
24. Bernstein, M. L., McCusker, M. M., & Grant-Kels, J. M. (2008). Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. *Pediatric Dermatology*, 25(2), 150.
25. Crone, J., Huber, W. D., Eichler, I., & Granditsch, G. (2002). Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis—case report and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 161(7), 475.
26. Darmstadt, G. L., Schmidt, C. P., Wechsler, D. S., et al. (1992). Dermatitis as a presenting sign of cystic fibrosis. *Archives of Dermatology*, 128(11), 1358.

27. Phebus, C. K., Maciak, B. J., Gloninger, M. F., & Paul, H. S. (1988). Zinc status of children with sickle cell disease: Relationship to poor growth. *American Journal of Hematology*, 29(1), 67.
28. Yuzbasiyan-Gurkan, V. A., Brewer, G. J., Vander, A. J., et al. (1989). Net renal tubular reabsorption of zinc in healthy man and impaired handling in sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, 31(2), 87.
29. Narkewicz, M. R., Krebs, N., Karrer, F., et al. (1999). Correction of hypozincemia following liver transplantation in children is associated with reduced urinary zinc loss. *Hepatology*, 29(3), 830.
30. Marchesini, G., Bugianesi, E., Ronchi, M., et al. (1998). Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism*, 47(7), 792.
31. Van Wouwe, J. P. (1989). Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *European Journal of Pediatrics*, 149(1), 2-8.
32. Glover, M. T., & Atherton, D. J. (1988). Transient zinc deficiency in two full-term breast-fed siblings associated with low maternal breast milk zinc concentration. *Pediatric Dermatology*, 5(1), 10-13.
33. Hambidge, K. M., Casey, C. E., & Krebs, N. F. (1986). Zinc. In W. Mertz (Ed.), *Trace elements in human and animal nutrition* (p. 1). Academic Press.
34. Hess, S. Y., Peerson, J. M., King, J. C., & Brown, K. H. (2007). Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food and Nutrition Bulletin*, 28(Suppl), S403.
35. Hotz, C., Peerson, J. M., & Brown, K. H. (2003). Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: Reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 756.
36. King, J. C., & Cousins, R. J. (2014). Zinc. In A. C. Ross, B. Caballero, & R. J. Cousins (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (11th ed., p. 189). Lippincott Williams & Wilkins.
37. Wood, R. J. (2000). Assessment of marginal zinc status in humans. *Journal of Nutrition*, 130(5), 1350S.
38. Jun, S., Catellier, D. J., Eldridge, A. L., et al. (2018). Usual nutrient intakes from the diets of US children by WIC participation and income: Findings from the Feeding Infants and Toddlers Study (FITS) 2016. *Journal of Nutrition*, 148(10), 1567S.
39. Black, R. E. (1998). Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 476S.

40. Yang, C. F., Duro, D., Zurakowski, D., et al. (2011). High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: A longitudinal study. *Journal of Pediatrics*, 159(1), 39.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). Notes from the field: Zinc deficiency dermatitis in cholestatic extremely premature infants after a nationwide shortage of injectable zinc - Washington, DC, December 2012. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(4), 136.
42. Perrone, L., Gialanella, G., Giordano, V., et al. (1990). Impaired zinc metabolic status in children affected by idiopathic nephrotic syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 149(6), 438.



BÖLÜM 6

Endometriozise Ağrı ve İnfertilite Dışında Genel Bakış

Cemile Dayangan Sayan¹

¹ Doç.Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale, ,
<https://orcid.org/0000-0002-9220-8903>

Giriş

Endometriozis, endometrium gland ve stromasının uterus dışındaki dokularda bulunduğu jinekolojik bir hastalıktır. Hastalar tipik olarak dismenore, pelvik ağrı, disparoni, infertilite veya bunların bir kombinasyonu şikayetleri ile başvururlar.

Epidemiyoloji

Prevelans

Kadınların yaklaşık yüzde 6-10'u bu durumdan etkilenmektedir. Genel popülasyonda endometriozis prevalansının belirlenmesi zordur çünkü bazı kişiler asemptomatiktir, semptomları olanların değişken ve spesifik olmayan belirtileri olabilir ve kesin tanı genellikle cerrahi gerektirir. Küresel olarak üreme çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 10'unun endometriozise sahip olduğu tahmin edilmektedir (Adamson, Kennedy, Hummelshoj ,2010, Soliman, Surrey, Bonafede ,2018, Shafrir, Farland, Shah,2018).

- Asemptomatik bireyler – %1 ila 7
- Benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi geçiren bireyler – %15
- Genital sistem anomalisi olan ergenler – %40
- İnfertilite sorunuyla başvuran kadınlarda – %50'ye kadar
- Kronik pelvik ağrının değerlendirilmesi için başvuran ergen ve yetişkin kadınlar - %70'e kadar (Adamson, Kennedy , Hummelshoj ,2010,) Dovey, Sanfilippo, 2010).

Endometriozis, infertil kadınlar arasında yüksek bir prevalansa sahiptir. Kanıtlar endometriozisli kadınlarda infertilite riskinin daha yüksek olduğunu öne sürse de, bunların çoğunluğu (%80'den fazlası) gebeliğe ulaşmaktadır. Kronik pelvik ağrı, dismenore ve disparoni şikayeti olan kadınlardada endometriozis yüksek bir prevalansa sahiptir. Ancak endometriozisin infertilite ve ağrı dışında da olumsuz klinik sonuçları mevcuttur ve önemlidir (Dovey, Sanfilippo, 2010).

Risk faktörleri

Artan endometriozis riski ile ilişkili belirlenmiş faktörler arasında aile öyküsü, nulliparite, endojen östrojene uzun süreli maruz kalma (örn. erken menarş [11 ila 13 yaşından önce veya geç menopoz , daha kısa menstrüel sikluslar (≤ 27 gün olarak tanımlanır) ağır menstrüel kanama, menstruasyon akımının tbozulması (örn., servikal stenoz, müllerian anomaliler, dietilstilbestrol'e maruz kalma, daha uzun boy ve daha düşük vücut kitle indeksi sayılabilir (Ballard & Ark, 2008, Treolar & Ark, 2010, Nnoaham & Ark, 2012).

Endometriozis riskinin azalmasıyla ilişkili faktörler arasında çoklu doğumlar, uzun süreli emzirme aralıkları ve geç menarş (14 yaşından sonra) yer alır. Ancak gebelik endometriozis için bir "tedavi" olarak önerilmemelidir (Missmer & Ark,2004, Farland & Ark, 2017).

Endometriozis ve gebelik sonuçları

Gebelikte östrojen ve progesteronların çok yüksek konsantrasyonları çoğu endometriozis lezyonunun büyümesini durduracaktır ve endometriozis ile ilişkili ağrısı olan çoğu kadın beklendiği gibi ağrısız hale gelecektir. Endometriozis lezyonlarının desidualizasyonu, over endometriomasında ve derin endometrioziste maligniteyi düşündüren görüntülerle gebelik sırasında tanı sorunlarına neden olabilir. Bazen normal görünen bir gebeliğin sonunda derin endometriozis lezyonları nedeniyle bağırsak ve mesane perforasyonları meydana gelebilir. Gebelikte yaşamı tehdit eden ciddi spontan intraperitoneal kanama endometriozise bağlı nadir görülen bir durumdur (Nirgianakis & Ark, 2018).

Akut apandisit, servikal endometriozise bağlı kanama ve polipoid mesane lezyonlarına bağlı üriner semptomlar gebelikte nadir görülen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların mekanizmaları, endometriozis lezyonlarının desidualizasyonu ve yumuşaması olarak düşünülmektedir. (Maggiore & ARK, 2016).

Endometriozisin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği birçok hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır (Vannucni &Ark, 2016). Endometriozisin, endometriumun progesteron rezistansı yoluyla uterus mikroçevresini değiştirdiği ve oosit kalitesini etkilediği, bunun da olumsuz embriyo gelişimi ve implantasyonuna katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (Lalani & Ark, 2018). Ek olarak araştırmalar, endometriozisli kadınların hem lokal periton boşluğu ve hem de sistemik olarak daha yüksek düzeyde inflamasyona sahip olduğunu göstermiştir (Leone &Ark, 2016). İnflamasyonun, gestasyonel diyabet (GDM), gebeliğin hipertansif bozuklukları (gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi) ve preterm eylem dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarının etiolojisinde rol oynadığı varsayılmaktadır (Mu & Ark, 2018). Endometriozisli kadınların yetersiz uterus kontraktilesi ve yetersiz plasantasyona sahip olduğu varsayılmıştır, her ikisi de implantasyonu, fetal büyümeyi ve gebelik süresini etkileyebilir. Yapılan bazı araştırmalar, spontan abortus, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlarla tutarlı ilişkiler göstermektedir (Bedaiwy &Ark, 2002).

Gebelik seyri

Gebelik sırasında, küçük peritoneal endometriozis lezyonları desidualizasyona veya regresyona uğrayabilir ve endometriozis ile ilişkili ağrı semptomları

sıklıkla iyileşir. Prospektif bir çalışmada, canlı doğan çocuk sayısı arttıkça laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis riski doğrusal olarak azalmıştır. Ancak gebelik endometriozis için bir "tedavi" değildir ve pelvik ağrının azaltılması için gebelik tavsiye edilmemelidir (Missmer &Ark, 2004, Sirohi & Ark, 2023).

Gebelik sırasında endometriozise bağlı bazı komplikasyonlar oldukça nadirdir ve vaka takdimleri şeklinde bildirilmişlerdir. Barsak perforasyonu, hemoperitonium, üroperiton, akut apandisit, rüptüre yada enfekte ovaryan endometrioma bu nadir komplikasyonlardandır ve özel olarak gebelikte takip edilerek önlem alınması gerekmez. Bu komplikasyonların olası mekanizmaları, büyüyen uterusun adezyonların retrakte etmesi, inflame dokuların fragilitésinin artması, damar duvarlarının desidual lezyonlar tarafından istila edilmesi olabilir (Chiodo &Ark, 2008, Leone &Ark,2015).

Obstetrik sonuçlar

Tüm çalışmalar bu ilişkiyi desteklemesede, kanıtlar endometriozisin bazı gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bildirilen sonuçlar arasında erken doğum, plasenta previa, kanama ve düşük doğum ağırlığı yer almaktadır. Bu ilişkilerin ardındaki mekanizma bilinmemektedir ve bilinen endometriozisi olan gebe bireyler için ek takip önerilmemektedir. 3 milyondan fazla gebeliği içeren 33 çalışmanın meta-analizi, kendiliğinden gebe kalanlar arasında endometriozisin plasenta previa, sezaryen doğum, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Diğer çalışmalar preeklampsi ve doğum sonrası kanama riskinin arttığını bildirmiştir. Ayrıca kanıtlar, endometriozisli hastalarda erken doğum riskinin arttığını desteklemektedir (<37 hafta gebelik süresi). Bazı eski sınırlı çalışmalarda olduğu gibi yapılan bazı yeni büyük çaplı çalışmalar endometriozisli bireylerde erken doğum ve gebelik kaybı riskinin arttığını desteklemektedir. Endometriozisli hastalarda gebelikte hipertansif bozukluk riskinde azalma olduğunu veya hiçbir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Saraswatt &Ark, 2017, Liu&Ark, 2023, Lafleyr &Ark. 2022).

Doğum şekli

Yapılan çalışmalar derin endometriozis cerrahisi geçirmiş olan kadınlarda doğumun vajinal yada sezaryen olması konusunda anlamlı değişikliğe yol açmadığını bildirmektedir (Farlan &Ark, 2022). Ancak barsak rezeksiyonu, douglusta serviksde içeren erin cerrahi, vajinal doğumu komplike edebilir. Bazı küçük çaplı çalışmalara doğum sonrası kanama ve plasenta retansiyonu riskinin arttığını savunsa da bunu destekleyecek geniş çaplı çalışmalar mevcut değildir (Nirgianakis &ARK, 2018).

İnsan gebeliği endometrial hücrelerin intravasküler varlığını ve spiral arterlerdeki değişimi içeren derin invazyon olan bir plasantasyonu içermektedir. Bu vasküler dönüşüm mekanizması yetersiz olursa intrauterin gelişme geriliği, preeklamps ve diğer hipertansif bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu yetersiz plasantasyonun endometriozis ve adenomyozis ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bazı çalışmalar farklı sonuçları da desteklemektedir (Glavind &Ark, 2018).

Özellikle derin endometriozisi değerlendiren iki küçük çaplı çalışmada erken doğum riskinin güçlü bir şekilde arttığı bildirilmiştir (Zullo &Ark, 2017, Maggiore &Ark, 2016).

Postmenopoz

Endometriozis menopozdan sonra da aktif bir hastalık olarak kalabilir. Daha eski çalışmalardan elde edilen verilere göre, başlangıçta endometriozis cerrahi tanısı alan tüm hastaların yaklaşık yüzde 2'si postmenopozal dönemdedir. Ancak şiddetli semptomatik endometriozis postmenopozda yaygın değildir. Postmenopozal endometriozisin reproduktif yıllarda oluşan lezyonlardan mı kaynaklandığı yoksa postmenopozal endometriozisin yeni mi ortaya çıktığı bilinmemektedir. Semptomatik postmenopozal endometriozis hem hormon tedavisi gören hem de almayan kişilerde ortaya çıkabilir. Semptomatik postmenopozal endometriozisi olan 72 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada sadece ikisinin ameliyat sırasında hormon tedavisi kullanmakta olduğu bildirilmiştir (Ranney, 1971, Punnonen , Klemi, Nikkanen , 1980).

Menopoz sonrası östrojen üretiminin olası kaynakları over dışı östrojen üretimi (örneğin deri, yağ dokusu) ve/veya lezyona özgü üretim olabilir (Attar, 2006).

Semptomatik postmenopozal endometriozisin tedavisi, bu yaş grubu için sınırlı hormonal tedavi seçenekleri olabilir. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken altta yatan malignite potansiyel riskini dengelemelidir. Birinci basamak tedavide cerrahi öneren yayınlar mevcuttur. Medikal tedavi seçenekleri arasında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, progestinler ve aromataz inhibitörleri bulunur. Mevcut sınırlı veriler, Aromataz inhibitörü tedavisinin semptomları azaltabileceğini ancak yan etkiler nedeniyle kullanımının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir (Polyzos & Ark, 2011, Rotenberg & Ark, 2022).

Over Kanseri

Gözlemsel çalışmalar, endometriozisi olan hastaların, endometriozisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında over kanserine yakalanma riskinin yaklaşık iki ila dört kat arttığını bildirmektedir. Ancak endometriozisin genel popülasyondaki

gerçek prevalansı, değişken sunum ve çoğu vakada cerrahi tanı ihtiyacı göz önüne alındığında bilinmemektedir. Bu nedenle oran değişken olabilir. Endometriozisli kadınlara over kanseri açısından ek bilgilendirme yapılması net riskin bilinmemesi nedeni ile önerilmemektedir. Endometriozisli kişilerin jinekolojik olmayan kanserler açısından risk altında olup olmadığı net değildir ancak genel risk düşük görünmektedir. Endometriozis, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, düşük dereceli seröz ve yüksek dereceli seröz histotipler dahil olmak üzere epitelyal over kanserleri (EOC'ler) ile ilişkilidir (Barnard &Ark, 2024, Kvaskoff &Ark, 2021, Ring &Ark, 2024).

Over kanseri riski en yüksek olan endometriozis grubu derin infiltratif endometriozis ve/veya endometrioma olgularıdır. Bu hastalar hem tip I (endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve düşük dereceli seröz) hem de tip II (yüksek dereceli seröz) kanserler açısından en yüksek riske sahiptir. Bunun aksine, yalnızca peritoneal lezyonları olan hastalarda over kanseri riskinde artış görülmemektedir (Grandi &Ark, 2015, Pearce &Ark, 2012).

Endometriozisin malign dönüşüm riskinin menopoza öncesi kadınlarda %1 ve menopoza sonrası kadınlarda %1 ila %2,5 olduğu tahmin edilmektedir. Postmenopozal endometriozisli bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, yüzde 35'inde overyan endometriozisinden kaynaklanan farklı derecelerde metaplazi, hiperplazi, atipi ve endometrioid karsinom tespit edilmiştir. Onkogenik KRAS ve PI3K yollarının aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genler PTEN ve ARID1A'nın inaktivasyonu, endometriozisin, özellikle de over endometriomalarının maligniteye dönüşümü için mekanizmalar olarak öne sürülmüştür. Ancak diğer araştırmalar, bu genetik değişikliklerin doğrudan malign transformasyondan sorumlu olup olmadığını veya her iki hastalıkta da mevcut olan ortak bir öncü genetik yolu temsil edip etmediğini gösterememiştir. Bazı histolojik çalışmalar, endometriozis lezyonlarında sitolojik atipinin artmasının, over kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Endometriozis ile ilişkili EOC genç kadınlarda gelişiyor gibi görünmektedir ve çoğu EOC vakasından daha iyi bir prognoza sahiptir. Endometriozis ile EOC'ler arasında bir ilişki var gibi görünse de, endometriozis premalign bir lezyon olarak kabul edilmemektedir ve yumurtalık kanserinin taraması önerilmemektedir. Endometriozis lezyonlarının profilaktik olarak çıkarılmasının EOC riskini azalttığını gösteren yüksek kalitede veri yoktur. Ancak oral kontraseptif kullanımı tüm kullanıcılarda over kanseri riskini azaltır (Kuo &Ark, 2009, Wiegand &Ark, 2010, Lu &Ark, 2015, Murakami &Ark, 2017).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Ateroskleroz ve endometriozis arasındaki olası bir ilişki, endometriozisli hastalarda proaterojenik profil ve subklinik aterosklerozun arttığını bildiren çalışmalarla desteklenmektedir. Endometriozisli bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü riski, kompozit kardiyovasküler hastalık, iskemik inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu rapor edilmiştir. Ancak endometriozisli kadınlarda koroner kalp hastalıklarını arttığına dair net veriler bulunmamaktadır ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (Mu &Ark,2016, Zheng &Ark, 2023).

Depresyon ve Anksiyete

Diğer kronik pelvik ağrı bozukluklarına benzer şekilde endometriozis, artan depresyon ve anksiyete riskleriyle ilişkilendirilmiştir. Ağrı ve infertilite semptomlarının psikolojik sağlığı olumsuz etkilediği yönünde yaygın düşünce olsa da, genom çapında bir ilişkilendirme çalışması (GWAS) ortak bir genetik yol olasılığını ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma endometriozis ve depresyon ilişkisinde bir gen lokusunun etkili olduğunu savunmuştur (van Barneveld &Ark, 2022, Lagana &Ark, 2017).

KAYNAKLAR

- Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoi L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Research Foundation. *J Endometriosis* 2010.
- Soliman, A. M., Surrey, E., Bonafede, M., Nelson, J. K., & Castelli-Haley, J. (2018). Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Advances in therapy*, 35(3), 408–423.
- Shafrir, A. L., Farland, L. V., Shah, D. K., Harris, H. R., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. A. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, 1–15.
- Dovey, S., Sanfilippo, J. (2010). Endometriosis and the adolescent. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(2), 420–428.
- Ballard, K. D., Seaman, H. E., de Vries, C. S., & Wright, J. T. (2008). Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(11), 1382–1391.
- Treloar, S. A., Bell, T. A., Nagle, C. M., Purdie, D. M., & Green, A. C. (2010). Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(6), 534.e1–534.e5346.
- Nnoaham, K. E., Webster, P., Kumbang, J., Kennedy, S. H., & Zondervan, K. T. (2012). Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertility and sterility*, 98(3), 702–712.
- Missmer, S. A., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Marshall, L. M., & Hunter, D. J. (2004). Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology*, 160(8), 784–796.
- Farland, L. V., Eliassen, A. H., Tamimi, R. M., Spiegelman, D., Michels, K. B., & Missmer, S. A. (2017). History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 358, j3778.
- Nirgianakis, K., Gasparri, M. L., Radan, A. P., Villiger, A., McKinnon, B., Mosimann, B., Papadia, A., & Mueller, M. D. (2018). Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertility and sterility*, 110(3), 459–466.
- Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Mangili, G., Bergamini, A., Inversetti, A., Giorgione, V., Viganò, P., & Candiani, M. (2016). A systematic review on

- endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human reproduction update*, 22(1), 70–103.
- Vannuccini, S., Clifton, V. L., Fraser, I. S., Taylor, H. S., Critchley, H., Giudice, L. C., & Petraglia, F. (2016). Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update*, 22(1), 104–115.
- Lalani, S., Choudhry, A. J., Firth, B., Bacal, V., Walker, M., Wen, S. W., Singh, S., Amath, A., Hodge, M., & Chen, I. (2018). Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(10), 1854–1865.
- Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Mangili, G., Bergamini, A., Inversetti, A., Giorgione, V., Viganò, P., & Candiani, M. (2016). A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human reproduction update*, 22(1), 70–103.
- Mu, F., Harris, H. R., Rich-Edwards, J. W., Hankinson, S. E., Rimm, E. B., Spiegelman, D., & Missmer, S. A. (2018). A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis. *American journal of epidemiology*, 187(3), 515–522.
- Bedaiwy, M. A., Falcone, T., Sharma, R. K., Goldberg, J. M., Attaran, M., Nelson, D. R., & Agarwal, A. (2002). Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(2), 426–431.
- Missmer, S. A., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Malspeis, S., Willett, W. C., & Hunter, D. J. (2004). Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstetrics and gynecology*, 104(5 Pt 1), 965–974.
- Sirohi, D., Freedman, S., Freedman, L., Carrigan, G., Hey-Cunningham, A. J., Hull, M. L., & O'Hara, R. (2023). Patient experiences of being advised by a healthcare professional to get pregnant to manage or treat endometriosis: a cross-sectional study. *BMC women's health*, 23(1), 638.
- Chiodo, I., Somigliana, E., Dousset, B., & Chapron, C. (2008). Urohemoperitoneum during pregnancy with consequent fetal death in a patient with deep endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 15(2), 202–204.
- Leone Roberti Maggiore, U., Remorgida, V., Sala, P., Vellone, V. G., Biscaldi, E., & Ferrero, S. (2015). Spontaneous Uroperitoneum and Preterm Delivery in a Patient With Bladder Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 22(6), 923–924.
- Saraswat, L., Ayansina, D. T., Cooper, K. G., Bhattacharya, S., Miligkos, D., Horne, A. W., & Bhattacharya, S. (2017). Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(3), 444–452.

- Liu, Z. Z., Tang, S. J., Chen, X., Wang, J. Y., & Zhang, Y. L. (2023). Effects of endometriosis on pregnancy outcomes in Fujian province. *European review for medical and pharmacological sciences*, 27(22), 10968–10978.
- Vendittelli, F., Barasinski, C., Rivière, O., Bourdel, N., & Fritel, X. (2024). Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective multicenter cohort study. *Fertility and sterility*, S0015-0282(24)00633-
- Farland, L. V., Stern, J. E., Liu, C. L., Cabral, H. J., Coddington, C. C., 3rd, Diop, H., Dukhovny, D., Hwang, S., & Missmer, S. A. (2022). Pregnancy outcomes among women with endometriosis and fibroids: registry linkage study in Massachusetts. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(6), 829.e1–829.e14.
- Nirgianakis, K., Gasparri, M. L., Radan, A. P., Villiger, A., McKinnon, B., Mosimann, B., Papadia, A., & Mueller, M. D. (2018). Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertility and sterility*, 110(3), 459–466.
- Glavind, M. T., Møllgaard, M. V., Iversen, M. L., Arendt, L. H., & Forman, A. (2018). Obstetrical outcome in women with endometriosis including spontaneous hemoperitoneum and bowel perforation: a systematic review. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, 41–52.
- Zullo, F., Spagnolo, E., Saccone, G., Acunzo, M., Xodo, S., Ceccaroni, M., & Berghelella, V. (2017). Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 108(4), 667–672.e5.
- Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Mangili, G., Bergamini, A., Inversetti, A., Giorgione, V., Viganò, P., & Candiani, M. (2016). A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human reproduction update*, 22(1), 70–103.
- Ranney B. (1971). Endometriosis. 3. Complete operations. Reasons, sequelae, treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 109(8), 1137–1144.
- Punnonen, R., Klemi, P. J., & Nikkanen, V. (1980). Postmenopausal endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 11(3), 195–200.
- Attar, E., & Bulun, S. E. (2006). Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Human reproduction update*, 12(1), 49–56.
- Polyzos, N. P., Fatemi, H. M., Zavos, A., Grimbizis, G., Kyrou, D., Velasco, J. G., Devroey, P., Tarlatzis, B., & Papanikolaou, E. G. (2011). Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, 90.

- Rotenberg, O., Kuo, D. Y. S., & Goldberg, G. L. (2022). Use of aromatase inhibitors in menopausal deep endometriosis: a case report and literature review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 25(3), 235–239.
- Barnard, M. E., Farland, L. V., Yan, B., Wang, J., Trabert, B., Doherty, J. A., Meeks, H. D., Madsen, M., Guinto, E., Collin, L. J., Maurer, K. A., Page, J. M., Kiser, A. C., Varner, M. W., Allen-Brady, K., Pollack, A. Z., Peterson, K. R., Peterson, C. M., & Schliep, K. C. (2024). Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*, 332(6), 482–489.
- Kvaskoff, M., Mahamat-Saleh, Y., Farland, L. V., Shigesi, N., Terry, K. L., Harris, H. R., Roman, H., Becker, C. M., As-Sanie, S., Zondervan, K. T., Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2021). Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 27(2), 393–420.
- McHale M. T. (2024). New Insights in Endometriosis Subtypes and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*, 332(6), 460–461.
- Grandi, G., Toss, A., Cortesi, L., Botticelli, L., Volpe, A., & Cagnacci, A. (2015). The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *BioMed research international*, 2015, 751571.
- Pearce, C. L., Templeman, C., Rossing, M. A., Lee, A., Near, A. M., Webb, P. M., Nagle, C. M., Doherty, J. A., Cushing-Haugen, K. L., Wicklund, K. G., Chang-Claude, J., Hein, R., Lurie, G., Wilkens, L. R., Carney, M. E., Goodman, M. T., Moysich, K., Kjaer, S. K., Hogdall, E., Jensen, A., ... Ovarian Cancer Association Consortium (2012). Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet. Oncology*, 13(4), 385–394.
- Kuo, K. T., Mao, T. L., Jones, S., Veras, E., Ayhan, A., Wang, T. L., Glas, R., Slamon, D., Velculescu, V. E., Kuman, R. J., & Shih, I. M. (2009). Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *The American journal of pathology*, 174(5), 1597–1601.
- Wiegand, K. C., Shah, S. P., Al-Agha, O. M., Zhao, Y., Tse, K., Zeng, T., Senz, J., McConechy, M. K., Anglesio, M. S., Kalloger, S. E., Yang, W., Heravi-Moossavi, A., Giuliany, R., Chow, C., Fee, J., Zayed, A., Prentice, L., Melnyk, N., Turashvili, G., Delaney, A. D., ... Huntsman, D. G. (2010). ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine*, 363(16), 1532–1543.
- Lu, Y., Cuellar-Partida, G., Painter, J. N., Nyholt, D. R., Australian Ovarian Cancer Study, International Endogene Consortium (IEC), Morris, A. P., Fasching, P. A., Hein, A., Burghaus, S., Beckmann, M. W., Lambrechts, D., Van Nieuwenhuysen, E., Vergote, I., Vanderstichele, A., Doherty, J. A., Rossing, M. A., Wicklund, K. G., Chang-Claude, J., Eilber, U., ... MacGregor, S.

- (2015). Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Human molecular genetics*, 24(20), 5955–5964.
- Murakami, R., Matsumura, N., Brown, J. B., Higasa, K., Tsutsumi, T., Kamada, M., Abou-Taleb, H., Hosoe, Y., Kitamura, S., Yamaguchi, K., Abiko, K., Hamanishi, J., Baba, T., Koshiyama, M., Okuno, Y., Yamada, R., Matsuda, F., Konishi, I., & Mandai, M. (2017). Exome Sequencing Landscape Analysis in Ovarian Clear Cell Carcinoma Shed Light on Key Chromosomal Regions and Mutation Gene Networks. *The American journal of pathology*, 187(10), 2246–2258.
- Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E. B., Spiegelman, D., & Missmer, S. A. (2016). Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 9(3), 257–264.
- Zheng, M., & Zheng, S. (2023). Endometriosis Increases the Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*, 54(2), e30–e33.
- van Barneveld, E., Manders, J., van Osch, F. H. M., van Poll, M., Visser, L., van Hanegem, N., Lim, A. C., Bongers, M. Y., & Leue, C. (2022). Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of women's health* (2002), 31(2), 219–230.
- Laganà, A. S., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., Valenti, G., Sapia, F., Chiofalo, B., Rossetti, D., Ban Frangež, H., Vrtačnik Bokal, E., & Vitale, S. G. (2017). Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *International journal of women's health*, 9, 323–330.



BÖLÜM 7

Yenidoğan Aort Koarktasyonuna Güncel Yaklaşım

Melih Timuçin Doğan¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3565-8606

Giriş

Aort koarktasyonu (AK), aortanın belirli bir bölgesinde daralma ile karakterize olan doğuştan gelen bir kalp hastalığıdır. AK, tüm konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %5-8'ini oluşturur ve doğumdan itibaren ciddi kardiyovasküler sorunlara neden olabilir (1, 2). Aort koarktasyonu olan yenidoğanlarda, bu daralma kalpten vücuda giden kan akışını kısıtlayarak sistemik kan basıncında dengelessizliğe ve organlara yeterli oksijen iletiminin sağlanamamasına neden olur. Yenidoğan dönemi boyunca AK'nin tanısı, yönetimi ve tedavi planı, ilerleyen dönemlerde oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek için kritik öneme sahiptir (3).

Tanı ve Klinik Belirtiler

AK tanısı konulurken, yenidoğanlarda belirgin bulgular ve semptomlar dikkatle değerlendirilmelidir. Yenidoğanlarda AK'nin belirtileri genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde ortaya çıkar ve çoğu zaman düşük veya düzensiz nabız, solukluk, halsizlik, soğuk ekstremiteler ve hatta şok gibi semptomlarla kendini gösterir (4, 5). Birçok durumda, ductus arteriosus kapanmadan önce AK'nin klinik belirtileri daha az belirgindir; bu nedenle, AK şüphesi olan yenidoğanlar, ductal kapanmanın ardından dikkatle izlenmelidir.

1. Fizik Muayene: AK tanısında fizik muayene önemlidir. Üst ekstremitelerde hipertansiyon veya yüksek nabız basıncı ve alt ekstremitelerde zayıf veya hissedilemeyen nabızlar dikkate alınmalıdır. Kalp muayenesinde de sistolik üfürüm duyulabilir (6).

2. Kan Basıncı Ölçümü: Yenidoğanlarda dört ekstremitede kan basıncı ölçümü yapılması önemlidir. Üst ve alt ekstremiteler arasındaki kan basıncı farkı (>20 mmHg) AK'yi düşündürebilir (7).

3. Ekokardiyografi: AK tanısında en etkili yöntem ekokardiyografidir. Ekokardiyografi, aort koarktasyonunun yerini, şiddetini ve beraberinde bulunan diğer doğumsal kalp anomalilerini değerlendirmek için kullanılır (8). Doppler görüntüleme, daralan bölgede hızın ve basınç gradyanının değerlendirilmesine yardımcı olur.

Patofizyoloji

AK, aortanın isthmus bölgesinde, sol subklavian arterin distalinde meydana gelir. Bu daralma, kan akışını engeller ve sol ventrikül üzerinde basınç yüklenmesine neden olur. Bunun sonucu olarak sol ventrikül hipertrofisi ve artmış arte-

riyel kan basıncı oluşur. Yenidoğanlarda AK'nin fizyopatolojisi ayrıca ductus arteriosusun açık kalması ile de ilgilidir; ductus kapanırsa, distal aortada kan akışı azalır ve ani kardiyovasküler instabilite ortaya çıkar (9, 10).

Tedavi ve Yönetim

AK'yi tedavi etmenin ana hedefleri kan akışını iyileştirmek, kan basıncını normal seviyelere getirmek ve uzun vadede kardiyovasküler sağlığı korumaktır.

Tıbbi Tedavi

1. Prostaglandin E1 (PGE1) İnfüzyonu: Ductus arteriosus'u açık tutarak alt ekstremitelerdeki perfüzyonu artırır. Bu, özellikle ductal bağımlı sistemik kan akışı olan ciddi AK vakalarında acil durum tedavisidir (11).

2. İnotropik Destek: Kan basıncını korumak ve kalbin kontraktilitesini artırmak amacıyla inotropik ajanlar kullanılabilir. Dopamin ve dobutamin gibi ilaçlar, yenidoğanlarda sık tercih edilir (12).

3. Diüretikler: Konjestif kalp yetmezliği semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir. Özellikle sol ventrikülün yükünü azaltmada faydalıdır (13).

Cerrahi Tedavi

AK'nin kesin tedavisi cerrahidir. Yenidoğanlarda AK'ye yönelik çeşitli cerrahi prosedürler mevcuttur:

1. End-to-End Anastomoz: Koarktasyon bölgesinin cerrahi olarak çıkarılıp, aortun iki ucunun yeniden birleştirilmesini içerir. Yenidoğanlarda en sık tercih edilen yöntemdir (14).

2. Subklavian Flap Aortoplasti: Sol subklavian arterin bir kısmı kullanılarak daralma bölgesinin genişletilmesidir. Ancak bu prosedür, subklavian arter kan akışında azalma riskini taşıdığından dikkatli seçilmelidir (15).

3. Patch Aortoplasti: Aortun daralan kısmının genişletilmesi için yamalar kullanılır. Genellikle daha karmaşık veya yeniden daralma olasılığı yüksek vakalarda tercih edilir (16).

Transkateter Tedavi

Yenidoğanlarda nadir olmakla birlikte, özellikle yüksek cerrahi risk taşıyanlarda veya tekrar daralma görülenlerde, balon anjiyoplasti gibi transkateter yöntemler tercih edilebilir. Ancak, balon anjiyoplasti sonrası yeniden daralma riski daha yüksektir ve bu nedenle daha büyük çocuklarda daha yaygın olarak kullanılır (17).

Komplikasyonlar

AK tedavisi sonrasında, özellikle cerrahi müdahaleden sonra yenidoğanlarda yeniden daralma (rekoarktasyon) riski bulunmaktadır. Bu risk, yaşı küçüklüğü ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak artabilir (18). Ayrıca, postoperatif hipertansiyon sık görülür ve uzun süreli takip gerektirir. Kan basıncının düzenlenmesi ve kalp sağlığının korunması amacıyla antihipertansif ilaç tedavisi gerekebilir.

Yeniden Daralma (Rekoarktasyon)

End-to-end anastomoz gibi bazı cerrahi yöntemlerde rekoarktasyon riski daha düşüktür. Ancak bu komplikasyon olursa, tekrar cerrahi veya balon anjiyoplasti gerekebilir (19).

Hipertansiyon

Hipertansiyon, AK onarımı sonrasında yaygın bir komplikasyondur. Aortun sertleşmesi veya onarım bölgesindeki anormal kan akışı, yüksek kan basıncına yol açabilir (20). Uzun vadeli tedavide beta-blokerler veya ACE inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçlar kullanılabilir.

İzlem ve Prognoz

AK onarımı sonrası, yenidoğanların düzenli takibi önemlidir. İlk birkaç yıl içinde rekoarktasyon gelişme riski yüksek olduğundan, kan basıncı ölçümleri ve ekokardiyografik değerlendirmeler düzenli olarak yapılmalıdır. Uzun dönemde, fiziksel aktivite, diyet ve kan basıncı kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Ayrıca, ilerleyen yaşlarda koroner arter hastalığı riski artabileceğinden kardiyovasküler sağlığın izlenmesi önem taşır (21).

Sonuç

Yenidoğanlarda aort koarktasyonu, ciddi hemodinamik değişikliklere yol açan ve zamanında tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit eden bir durumdur. Aort koarktasyonuna yönelik tanı, tedavi ve izlem protokolleri, hastanın prognozunu belirlemede kritik rol oynar. Günümüzde mevcut olan cerrahi ve tıbbi tedavi seçenekleri ile AK tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Ancak, yeniden daralma ve hipertansiyon gibi komplikasyonların önlenmesi için uzun vadeli izlem gereklidir. Özellikle yenidoğan döneminde multidisipliner bir yaklaşımla yapılan tedavi, AK hastalarının yaşam kalitesini artırmada önemli katkılarda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Fyler, D. C. (2006). *Nadas' Pediatric Cardiology*. W.B. Saunders Company.
2. Hoffman, J. I. E., & Kaplan, S. (2002). The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(12), 1890-1900.
3. Kumar, K., & Newburger, J. W. (2011). Echocardiographic imaging of the neonatal aortic arch. *Current Opinion in Cardiology*, 26(2), 91-96.
4. Liang, C. D., Hsieh, K. S., & Liu, C. W. (2010). Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta in infancy and childhood. *European Journal of Cardiology*, 18(5), 34-42.
5. Mavroudis, C., & Backer, C. L. (2013). *Pediatric Cardiac Surgery*. Wiley.
6. Johns, J. A., & Callahan, R. (2005). Aortic coarctation repair in infancy. *Annals of Thoracic Surgery*, 79(3), 751-756.
7. Rudolph, A. M. (2009). Congenital diseases of the heart: Clinical-physiological considerations. *Circulation*, 119(4), 693-695.
8. Sachdeva, R., & McElhinney, D. B. (2010). Role of echocardiography in diagnosing neonatal coarctation of the aorta. *Journal of Pediatric Cardiology*, 28(7), 892-900.
9. Hornik, C. P., & Hill, K. D. (2011). Current strategies in the management of coarctation of the aorta in neonates. *Pediatric Cardiology Today*, 27(6), 153-159.
10. Allen, H. D., & Driscoll, D. J. (2016). *Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. Lippincott Williams & Wilkins.
11. Brown, M. L., Schaff, H. V., & Puga, F. J. (2009). Aortic coarctation repair outcomes in neonatal surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, 25(1), 25-30.
12. Oliver, J. M., & Rovira, I. (2004). Long-term outcomes in repaired coarctation of the aorta. *Heart Journal*, 90(8), 906-910.
13. Greenberg, S. B., & Murphy, J. D. (2003). Management of hypertensive emergencies in infants with coarctation. *American Journal of Cardiology*, 91(5), 329-335.
14. Lang, P., & Meyer, R. A. (2002). Balloon angioplasty in pediatric aortic coarctation: Outcomes and complications. *Annals of Pediatric Cardiology*, 18(4), 245-250.
15. Barron, D. J., Kilby, M. D., Davies, B., Wright, J. G., Jones, T. J., & Brawn, W. J. (2009). Surgery for congenital heart disease: Neonatal coarctation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 35(1), 23-28.
16. Chen, H., & Mahle, W. T. (2014). Subclavian flap aortoplasty for neonates with coarctation of the aorta. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(10), 1563-1566.

17. Reller, M. D., & Strickland, M. J. (2007). Frequency and mortality of congenital heart defects in neonates. **Journal of Pediatric Cardiology**, 10(4), 245-250.
18. Patel, M. S., & Fineman, J. R. (2008). Pulmonary vascular implications in neonatal aortic coarctation. **Heart Failure Reviews**, 15(2), 123-130.
19. Rosenthal, E. (2005). Transcatheter interventions in pediatric congenital heart disease. **Journal of Interventional Cardiology**, 20(6), 52-56.
20. Quereshi, A. M., & Jonas, R. A. (2011). Long-term management and prognosis in repaired coarctation. **Journal of Cardiology Research**, 8(3), 67-71.
21. Hager, A., Kaemmerer, H., & Hess, J. (2005). High prevalence of arterial hypertension and exercise-induced hypertension after aortic coarctation repair. **International Journal of Cardiology**, 99(3), 511-517.



BÖLÜM 8

Akut Romatizmal Ateşe Güncel Yaklaşım

Melih Timuçin Doğan¹

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3565-8606

Giriş

Akut romatizmal ateş (ARA), çocukluk çağında grup A beta hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonları sonrası gelişen otoimmün bir hastalıktır. ARA, kalp, eklemler, cilt ve merkezi sinir sistemini etkileyerek ciddi komplikasyonlara yol açabilir (1). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu bölümde, çocuklarda ARA'ya yönelik güncel tanı, tedavi ve önleme stratejileri ele alınacaktır.

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, ARA, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. Bu bölgelerdeki kötü hijyen koşulları ve sağlık hizmetlerine erişim zorlukları nedeniyle ARA insidansı yüksektir (2). Gelişmiş ülkelerde ise ARA insidansı, GAS enfeksiyonlarının başarılı tedavisi ve tarama programları sayesinde düşmüştür (3).

Patofizyoloji

ARA'nın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmün bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel antijenler ile insan dokuları arasındaki moleküler benzerlikler, çapraz reaksiyonlara ve vücudun kendi dokularına saldırmasına neden olur (4). Bu durum, özellikle kalp kapakçıklarını etkileyerek kardiyak hasara yol açabilir.

Tanı Kriterleri

ARA tanısında en yaygın kullanılan kriterler Jones kriterleridir. Güncellenen bu kriterler, ARA tanısını koymak için majör ve minör bulguların bir kombinasyonunu gerektirir (5). Majör Bulgular

1. Kardit (kalp iltihabı)
2. Poliartiküler artrit (çok eklemlili iltihap)
3. Sydenham koresi (kas kontrolünde istemsiz hareketler)
4. Eritema marginatum (ciltte kırmızı döküntü)
5. Subkutan nodüller (deri altında küçük şişlikler) (6)

Minör Bulgular

1. Ateş
2. Artralji (eklem ağrısı)
3. EKG'de PR uzaması

4. Artmış akut faz reaktanları (ESR, CRP)

ARA tanısı koymak için, bir GAS enfeksiyonu kanıtı ile birlikte iki majör kriter veya bir majör ve iki minör kriter gereklidir (7).

Tedavi Yaklaşımı

1. Antibiyotik Tedavisi

ARA tedavisinin temel amacı, GAS enfeksiyonunu ortadan kaldırmaktır. Penisilin, ARA tedavisinde birinci basamak antibiyotik olarak önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalar için eritromisin veya azitromisin alternatif olarak kullanılabilir (8).

2. Anti-enflamatuar Tedavi

ARA'da inflamasyonun kontrol altına alınması için anti-enflamatuar ilaçlar gereklidir. Aspirin, çocuklarda ARA'nın inflamatuvar belirtilerini hafifletmek için sıkça kullanılan bir ilaçtır. Aspirin, kalp kapakçıklarında hasar riskini azaltmada etkilidir ancak kullanımında Reye sendromu riski göz önünde bulundurulmalıdır (9). Kardit gelişen vakalarda kortikosteroidler de kullanılabilir.

3. Destekleyici Tedavi

Semptomatik tedavi ile ateşin kontrol altına alınması, ağrının azaltılması ve istirahat sağlanması hedeflenir. Özellikle kardit bulguları olan hastaların tam istirahat etmesi önemlidir. Ayrıca, beslenme düzeninin iyileştirilmesi ve uygun vitamin desteği sağlanmalıdır (10).

Profilaksi

1. Primer Profilaksi

ARA'nın primer profilaksisi, GAS farenjiti tedavisini kapsamaktadır. Enfeksiyondan hemen sonra başlayan uygun antibiyotik tedavisi, ARA gelişimini önleyebilir. Primer profilaksi için penisilin ilk tercihtir (11).

2. Sekonder Profilaksi

ARA geçirmiş hastalarda nüksleri önlemek için sekonder profilaksi gereklidir. Sekonder profilaksi, uzun süreli antibiyotik tedavisini içerir ve genellikle 5-10 yıl boyunca veya hastanın erişkin yaşa kadar devam eder (12).

Komplikasyonlar

ARA'nın en ciddi komplikasyonu romatizmal kalp hastalığıdır. Bu durum, kalp kapakçıklarının deformasyonu nedeniyle kalıcı kardiyak sorunlara yol açabilir (13). Ek olarak, tekrarlayan artrit atakları ve Sydenham koresi, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Güncel Yaklaşımlar ve Tedavi Stratejileri

Günümüzde ARA'ya yönelik tedavi stratejileri, hastalığın erken tanısını ve multidisipliner bir tedavi yaklaşımını içermektedir. Erken dönemde başlanan tedavi, kardiyak komplikasyon riskini azaltır ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirir (14). Ayrıca, yeni geliştirilen biyolojik ajanlar üzerinde yapılan araştırmalar, ARA tedavisinde daha etkili ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının önünü açabilir.

Sonuç

ARA, çocukluk çağında görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi, hastalığın ilerleyişini yavaşlatabilir ve komplikasyonları önleyebilir. Primer ve sekonder profilaksi programları, ARA insidansını azaltmak ve nüksleri önlemek için önemlidir. Bu nedenle, ARA'nın tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımların yaygınlaştırılması ve bu alanda daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Carapetis, J. R., Steer, A. C., Mulholland, E. K., & Weber, M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, 5(11), 685-694.
2. Seckeler, M. D., & Hoke, T. R. (2011). The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Clinical Epidemiology**, 3, 67-84.
3. Gewitz, M. H., Baltimore, R. S., Tani, L. Y., Sable, C., Shulman, S. T., Carapetis, J., & Taubert, K. A. (2015). Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 131(20), 1806-1818.
4. Cunningham, M. W. (2000). Pathogenesis of group A streptococcal infections. **Clinical Microbiology Reviews**, 13(3), 470-511.
5. Roberts, K., Colquhoun, S., Steer, A., Reményi, B., & Carapetis, J. (2013). Screening for rheumatic heart disease: Current approaches and controversies. **Nature Reviews Cardiology**, 10(1), 49-58.
6. Ferrieri, P. (2002). Proceedings of the Jones criteria workshop. **Circulation**, 106(20), 2521-2523.
7. Veasy, L. G., Tani, L. Y., & Hill, H. R. (2004). Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. **Pediatrics**, 113(3), e264-e272.
8. Voss, L. M., & Wilson, N. J. (2000). Acute rheumatic fever. **New Zealand Medical Journal**, 113(1103), 27-29.
9. Shulman, S. T., Ayoub, E. M., & Kimura, K. (1994). Clinical manifestations of acute rheumatic fever. **Pediatrics**, 93(3), 570-573.
10. Kaplan, E. L., & Bisno, A. L. (2001). Group A streptococcal infections: Clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis. **New England Journal of Medicine**, 344(3), 186-194.
11. McDonald, M., Currie, B. J., & Carapetis, J. R. (2004). Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? **The Lancet Infectious Diseases**, 4(4), 240-245.
12. Nordet, P., Lopez, R., Dueñas, A., & Sarmiento, L. (2008). Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: The Cuban experience (1986-1996-2002). **Cardiology in the Young**, 18(2), 64-69.
13. Reményi, B., Wilson, N., Steer, A., Ferreira, B., Kado, J., Kumar, K., & Carapetis, J. (2013). World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—An evidence-based guideline. *Nature Reviews Cardiology*, 10(5), 297-309.

14. Carapetis, J. R., & Currie, B. J. (1996). Preventing rheumatic heart disease in Australia: Focus on acute rheumatic fever. *Medical Journal of Australia*, 165(9), 459-462.
15. Zühlke, L. J., & Steer, A. C. (2013). Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Global Heart*, 8(3), 189-195.
16. Engel, M. E., Stander, R., Vogel, J., & Adeyemo, A. A. (2011). Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: A systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One*, 6(9), e25326.
17. Colquhoun, S. M., & Steer, A. C. (2008). The importance of echocardiography in the diagnosis of rheumatic fever. *Heart, Lung and Circulation*, 17(4), 303-304.
18. Webb, R. H., Wilson, N. J., & Lennon, D. R. (2012). Cardiovascular health in New Zealand children: Diagnostics and screening. *New Zealand Medical Journal*, 125(1365), 40-48.
19. Cannon, J., Roberts, K., Milne, C., Avery, C., & Reményi, B. (2017). Rheumatic heart disease severity, progression and outcomes: A systematic review. *BMJ Global Health*, 2(2), e000478.



BÖLÜM 9

Prematüre Bebeklerde Beslenme Türleri ve Hemşirelik Bakımı

Aslınur Taşkın Güzelyazıcı¹ & Evrim Kızıler²

¹ Öğr. Gör. Ankara Medipol Üniversitesi, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3123-0098>

² Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-6396>

1. Tüple Besleme (NG/OG)

Tüple beslenme, henüz ağızdan beslenmeye hazır olmayan bebeklerin beslenme gereksinimlerini karşılamamanın güvenli bir yoludur. Bu bebekler genellikle etkili bir şekilde emmek için çok zayıftır, yutmayı koordine edemez veya tıkaç refleksinden yoksundur. Çalışmalar, hem bolus hem de sürekli beslenmenin prematüre yenidoğanlar için eşit derecede uygun beslenme stratejileri olduğunu göstermiştir (Bozzetti, Paterlini, De Lorenzo, et al., 2016; Rovekamp-Abels, Högewind-Schoonenboom, de WijsMeijler, et al., 2015).

Aralıklı tüple besleme, aşırı yorgun, halsiz veya siyanotik hale gelen meme başı beslemeyi öğrenen bebekler için enerji tasarrufu sağlayan bir teknik olarak kullanılır. Beslenme ve doygunluk kriterlerine yanıt olarak beslenen prematüre bebeklerin, planlanan aralıklarla öngörülen hacimlerle beslenen bebeklerden daha erken tam oral beslenmeye ulaştığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (Whetten, 2016).

Bununla birlikte, bir Cochrane incelemesi (2015), erken doğmuş bebeklerin açlık ve doygunluk ipuçlarına yanıt olarak beslenmesinin, planlı aralıklarla yapılan beslemelerle karşılaştırıldığında, bu bebekler için önemli sonuçları etkilediği için verilerle desteklenmediğini bulmuştur (Watson & McGuire, 2016).

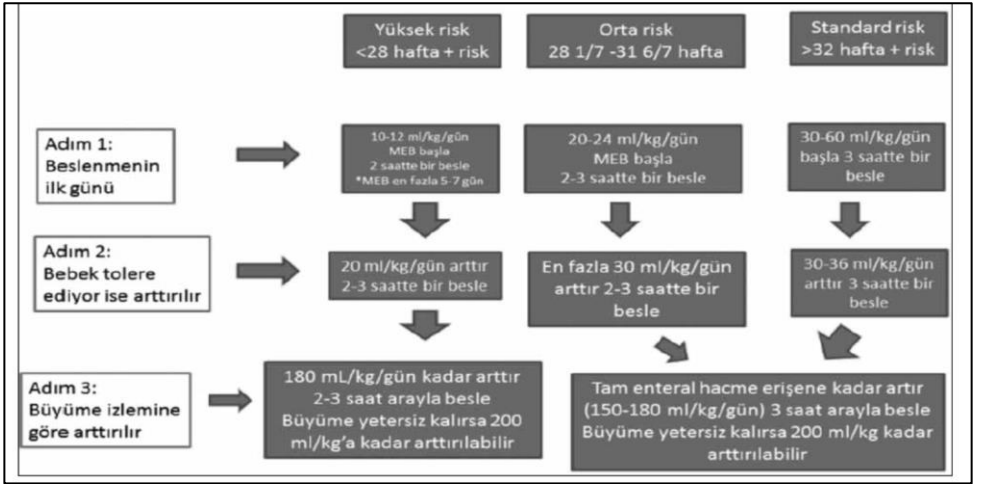
Enteral beslenmenin optimize edilmesi, prematüre bebeklerin sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi için çok önemlidir. Bununla birlikte, farklı beslenme stratejilerinin optimal beslenmeyi nasıl etkilediğini keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Besleme için genellikle 3.5-, 5-, 6- veya 8-Fr besleme tüpü büyüklüğünde bir kullanılır ve doğru yerleşimi belirlemek için olağan yöntemler kullanılır. Daha rahat kalp sfinkteri tüpün geçişini kolaylaştırırsa da, kalp atış hızı ve kan basıncı vagal stimülasyona yanıt olarak değişebilir. Prosedür en iyi şekilde, bir bebek başı hafifçe yükseltilmiş olarak eğilimli veya sağ yan yatma pozisyonundayken gerçekleştirilir. Küçük esnek nazogastrik (NG) tüpler (3.5 Fr ve 5 Fr) bir aralıklı çıkarma ve yerleştirme komplikasyonları olmadan uzun süre kullanılabilir (Taylor, Allan, McWilliam, et al., 2014).

Beslemenin yerçekimi ile akmasına izin verilir ve süre uzunluğu değişir. Bu prosedür hemşire için zaman kazandıran bir yöntem olarak kullanılmaz. Yerleşik tüplerin komplikasyonları arasında tıkanmış burun delikleri, mukoza tıkaçı, pürülan rinit, epistaksis, enfeksiyon ve olası mide perforasyonu bulunur (Taylor, Allan, McWilliam, et al., 2014).

Mevcut en iyi uygulama, midede NG tüpü yerleşimini belirlemenin tek kesin yolu olarak bir radyografi belirlemektedir. Bir hava kabarcığının oskültasyonu,

yerleştirme derinliği için boyun-kulak-ksifoid ölçümleri veya pH ölçümleri gibi yöntemler, bebeklerde beslenme tüplerinin yerleştirilmesinin belirlenmesinde tek yöntem olarak kullanıldığında kesin olmadığı düşünülmektedir (Taylor, Allan, McWilliam, et al., 2014). Ellett, Cohen, Perkins ve meslektaşları (2012), 1 aylıktan küçük yenidoğanlarda (düzeltilmiş yaş) kullanım için yeterli gastrik tüp yerleştirme uzunluğunu belirlemek için yaşa bağlı, yüksekliğe dayalı bir regresyon denklemi geliştirmiştir. Diğerleri, bebeğin ağırlığına bağlı olarak LBW ve term bebeklerde doğru NG tüpü yerleştirme için kılavuzlar geliştirmiştir (Freeman, Saxton, & Holberton, 2012). Yüksek riskli bebeklerde beslenme tüpü yerleşiminin optimal doğrulamasını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bebek, bakıcı veya ebeveyn tarafından tüple beslenme sırasında tutulabilir. Emzik üzerinde besleyici olmayan emme (Nonnutritive sucking/NNS), bebeklerin emme ile tokluk ile ilişkilendirmelerine yardımcı olur. NNS'nin bir Cochrane incelemesi (2016), NNS müdahalesi alan prematüre bebeklerde kalış süresinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. NNS'nin diğer olumlu sonuçları arasında tüpten biberona daha iyi geçiş ve daha iyi biberonla besleme performansı yer aldı (Foster, Psaila, & Patterson, 2016).

Enteral Beslenmenin Başlaması ve Devam Etmesi



Prematüre bebeklerin beslenme planı örneği

Doğum ağırlığı	Beslenme sıklığı	Başlangıç miktarı (ml/kg/gün)	Artırma miktarı (ml/kg/gün)	Tam enteral beslenme miktarı
<750	2 saatte bir	<10	15	150
750-1000	2 saatte bir	10	15-20	150
1001-1250	2-3 saatte bir	10	20	150
1251-1500	3 saatte bir	20	20	150
1501-1800	3 saatte bir	30	30	150
1801-2500	3 saatte bir	40	40	165

(Schanler RJ., 2016).

Faktöriyel yaklaşım ile belirlenen prematüre infantların protein ve enerji gereksinimleri

Vücut ağırlığı (g)	Protein (g/kg/gün)	Enerji (kcal/kg/gün)	Protein/Enerji (g/10 kcal)
500-700	4.0	105	3.8
700-900	4.0	108	3.7
900-1200	4.0	119	3.4
1200-1500	3.9	125	3.1
1500-1800	3.6	128	2.8
1800-2200	3.4	131	2.6

(Ziegler EE.,2007)

2.Oral Besleme

Güçlü bebekler çok az zorlukla ağızdan beslenebilir, ancak riskli prematüre bebekler alternatif yöntemler gerektirir. Beslenecek miktar büyük ölçüde bebeğin kilo alımı ve önceki beslenmeye toleransı ile belirlenir ve tatmin edici bir kalori alımı sağlanana kadar küçük artışlarla arttırılır.

Tolere edilen artış oranı bir bebekten diğerine değişir ve bu oranın belirlenmesi genellikle bir hemşirelik sorumluluğudur. Prematüre bebekler, tam süreli bebeklerden daha fazla zaman ve sabır gerektirir ve orofaringeal mekanizma, çok hızlı beslenme girişimiyle vurgulanabilir. Bebekleri yormamak veya beslenmeyi sürdürme kapasitelerini aşırı zorlamamak önemlidir. Bebekler bir beslenmeyi tamamlamak için uzun bir süreye (25 ile >30 dakika) ihtiyaç duyduklarında, tüple besleme düşünülebilir. Emzirmeye veya biberonla beslenmeye ne zaman başlanacağına dair karar biraz tartışmalıdır. Birçok durumda bebeğin gelişimsel olgunluğuna, ağırlığına, aktivite seviyesine, solunum durumuna (apne yokluğu ve yeterli oksijen doygunluğu seviyeleri) ve emme yeteneklerine dayanır. Sessiz bir uyarı durumunu sürdürme ve katılım ipuçlarını gösterme yeteneği gibi bebek davranışsal organizasyon becerileri, prematüre bebeğin oral beslenmeye başarılı geçişini de etkiler (Lubbe, 2017).

2.1. Emzirme

Amerikan Pediatri Akademisi (2012), hasta yenidoğanlar ve erken doğmuş bebekler de dahil olmak üzere tüm bebekler için anne sütünü önermektedir (nadir istisnalar dışında). Akademi, neyin besleneceğinin seçiminin ebeveynlerin ayrıcalığı olduğunu kabul eder, ancak sağlayıcıların ebeveynlere, bilinçli bir karar verilmesini sağlamak için anne sütü sağlamamanın yararları ve riskleri hakkında tam ve doğru bilgi vermelerini tavsiye eder. Emzirmeye başlamanın ve emzirmenin sürdürülmesinin önündeki engeller arasında hekim kayıtsızlığı, yanlış bilgilendirme, emzirme konusunda doğum öncesi eğitim eksikliği, dikkat dağınık hastane politikaları, takip eksikliği, anne istihdamı, aile veya toplumdan destek eksikliği, formül veya formül kuponları içeren hastane taburcu paketleri ve biberonla beslenmenin medya tasviri sayılabilir.

Çalışmalar, küçük prematüre bebeklerin bile, yeterli emme ve yutma reflekslerine sahip olmaları ve solunum komplikasyonları veya eşzamanlı hastalık gibi başka kontrendikasyonları yoksa emzirebildiklerini göstermektedir (Meier, Johnson, Patel, et al., 2017). Prematüre bebeklerini emzirmek isteyen anneler, bebekleri emzirmeyi tolere edebilecek kadar stabil olana kadar göğüslerini pompalamalıdır. Prematüre bebeklerin göğüs pompasına bağımlı annelerinde anne sütü hacimlerinin korunması, emzirme başarısı için çok önemlidir. Süt kontaminasyonu ve faydalı özelliklerinin tahrip edilmesi riskini azaltmak için ifade edilen anne sütünün depolanması için uygun kılavuzlara uyulmalıdır. Prematüre bebekler daha önce inanılandan daha erken (28 ile 36 hafta) başarılı bir şekilde emzirebilirler. Ek olarak, biberonla beslenmek yerine emzirilen prematüre bebekler daha az oksijen desatürasyon atağı, bradikardi yokluğu, daha sıcak cilt sıcaklığı ve daha iyi solunum, emme ve yutma koordinasyonu gösterir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

2.2. Biberonla Besleme

Bebek, besleyicinin kollarına yerleştirilir veya kucağa yarı dik yerleştirilir ve çoğu tam süreli yenidoğan tarafından doğal olarak üstlenilen pozisyonu simüle etmek için sırt hafifçe kavisli olarak tutulur. Oral hassasiyet, beslenmeden önce bebeğin dudaklarının, yanaklarının ve dilinin okşamasıyla teşvik edilebilir. Brown, Hendrickson, Evans ve meslektaşları (2016), 32 ile 36 haftalıkken erken doğmuş bebeklere biberonla besleme uygularken yarı yükseltilmiş yan yatma (ESL) pozisyonunu kullandılar. ESL pozisyonu emzirme pozisyonunu daha iyi taklit eder ve yutma ile solunumun daha iyi koordinasyonunu sağlar. Desteklenen bebekler beslenme sırasında daha az ve daha kısa duraklamalara sahipti ve oral

destek almayan bebeklere göre daha yüksek beslenme sonrası oksijen doygunlukları vardı (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018). Bebekler olgunlaştıkça, yarı yüksek yaslanmış pozisyona geçirilebilirler. Biberonla besleme, bebekler beslenmeyi tolere edebiliyorsa devam eder. Bebek en iyi şekilde tamamen uyanık olduğunda beslenir. Uykulu bebekler daha yavaş beslenir ve sıvının, bebek yutulmadan önce gevşemiş farenksi doldurması ve boğulmaya neden olması daha olasıdır. Birçok sindirim sürecinin yanıt vermek için sinyal stimülasyonu gerektirdiğine inanılmaktadır. Bazı preterm bebekler tam süreli bebeklerden daha yavaş yanıt verir, bu nedenle beslenme aralığı ve miktarı bireyselleştirilir. Preterm bebekler genellikle yavaş besleyicilerdir ve sabır, sık dinlenme süreleri ve geçirme (veya köpürme) gerektirir. Sağlayıcı temposu, bebek beslenme sırasında kendi kendine hızlanmayı öğrenene kadar önemlidir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018). Uygun bir meme başı seçmek önemlidir. Kullanılan meme başı nispeten sağlam ve stabil olmalıdır. Yüksek akışlı, esnek bir meme ucu kullanmak için daha az enerji gerektirse de, bazı preterm bebeklerin aspirasyon riski olmadan yönetmesi için çok hızlı bir akış hızı sağlayabilir. Daha sıkı bir meme ucu, daha "kupalı" bir dil konfigürasyonunu kolaylaştırır ve daha kontrollü, yönetilebilir bir akış hızı sağlar.

3.Total Parenteral Nutrisyon (TPN)

Total parenteral nutrisyon (TPN), gastrointestinal sistem yoluyla beslenmenin imkansız, yetersiz veya tehlikeli olması nedeniyle yaşamları tehdit altında olan bebek ve çocukların toplam beslenme ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Total parenteral nutrisyon tedavisi, yüksek konsantrasyonlu protein, glikoz ve diğer besin çözeltilerinin IV infüzyonunu içerir. Çözelti, çözeltiyi kirletmiş olabilecek partikül madde veya mikroorganizmaları uzaklaştırmak için özel bir filtre takılı özel bir filtre ile geleneksel borulardan geçirilir. Yüksek konsantrasyonlu çözeltiler, hızlı seyreltmeye izin vermek için yeterli hacim ve türbülansa sahip bir kaba infüzyon gerektirir. Geniş çaplı damarlar superior vena kava ve eksternal veya internal juguler venler yoluyla yaklaşılın innominat veya intratorasik subklaviyen venlerdir. Konsantrasyonlu glikozun oldukça tahriş edici doğası, çoğu durumda küçük periferik damarların kullanımını engeller. Bununla birlikte, periferik damarlara infüze edilmeye uygun seyreltilmiş glukoz-protein hidrolizatları artan sıklıkta kullanılmaktadır. Periferik damarlar kullanıldığında, intralipid ana kalori kaynağı haline gelir. Uzun süreli beslenme için genellikle santral venöz kateterler kullanılır (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

3.1.Total Parenteral Nutrisyon İçeriği

Parenteral beslenme sıklıkla preterm bebeklerde kullanılmaktadır. Özellikle ağırlığı 1000 g altında olan bebeklerde doğumdan sonr uzun süre parenteral beslenmeye gereksinim duyulabilmektedir (Köksal ve zel, 2019). Düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde doğumdan hemen sonra intravenöz yolla glikoz solüsyonu, ilk 12 saat içerisinde aminoasit ve 24-48 saatte lipid solüsyonunun başlanması gerekmektedir. Total parenteral beslenme solüsyonları sıvı, enerji, karbondhidrat, protein, lipid, vitamin ve mineralleri içermektedir (Grsay ve Yurda- kök, 2008).

3.1.1.Karbonhidratlar

Glikoz yenidoğan bebeklerde temel enerji kaynağıdır. Glikozun depolanması 6. aydan itibaren başladığından dolayı preterm bebeklerde glikoz çok kısıtlı olduğu için doğumdan sonra glikoz solüsyonu başlanmalıdır (Arslan, 2013). Parenteral beslenmede verilen glikoz çeşidi dekstroz (D-glikoz) dur (Kendirli, 2011). Türk Neonatoloji Derneği'ne göre prematüre bebeklerde parenteral glikoz alımı ilk gün 7-10 g/kg olmalıdır. 2-7 gün içerisinde ise 8-15 g/kg olmalıdır (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

- Term ve >1000 g pretermelerde; 4-6 mg/kg/gün glukoz infüzyon hızıyla (%10 glukoz 70-110 ml/kg/gün) başlanmalı ve yakın kan şeker düzeyi izlemi yapılmalıdır.
- <1000 g pretermelerde glukoz infüzyon hızı 4 mg/kg/gün (>100 ml/kg/gün %5 dekstroz) ile başlanması önerilerek yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır.
- Kan şekeri 60-150 mg/dl arasında olacak şekilde 2 mg/kg/dk artırılarak 10-12 mg/kg/dk'ya ulaşılmalıdır.
- Dekstroz konsantrasyonu >%12,5 olduğuunda santral damar yolu tercih edilmelidir.
- Hipoglisemi nörolojik hasar yönünden hiperglisemiden daha risklidir. Hiperglisemi durumunda öncelikle verilen glukoz infüzyonu dereceli olarak azaltılmalıdır (4 mg/kg/dk'ya kadar)
- İnsülin sadece, glukoz infüzyon hızının azaltıldığı, aminoasit konsantrasyonunun artırıldığı, hiperglisemi sebebi olabilecek ilaçlar, sepsis vb. sebepler dışlandığı durumda devam eden, glikozrinin eşlik ettiği hiperglisemi (>250 mg/dl) durumunda normoglisemi sağlanana kadar kısa süreli verilmelidir (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

3.1.2. Protein

Türk Neonatoloji Derneği'ne göre pretermelerde parenteral protein alımı ilk gün 2-3g/kg, 2-7 gün arasında 3.5g/kg olmalıdır (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

Ülkemizdeki aminoasit solüsyonları primene (%10) ve Trophamine (%6) olmak üzere iki çeşittir. Primene (%10), fetal ya da neonatal kordon kanı düzeylerinden hazırlandığı için prematüre bebeklerde kullanılmaktadır. Esansiyel ve yarı esansiyel aminoasitleri içermektedir. Çözünme ve stabilizasyon problemleri sebebiyle yarı esansiyel aminoasitler (tirozin, glutamin, sistein) oldukça az miktardadır. Trophamine (%6) ise sağlıklı, term, anne sütü ile beslenen, 30 günlük bebeklerin plazma aminoasit konsantrasyonlarına göre hazırlanmıştır. Esansiyel/esansiyel olmayan aminoasit oranı daha fazla olup protein sentezini daha fazla artıran dalı zincirli aminoasitler (lösin, izolösin, valin) içermektedir. TPB ile ilişkili kolestaza daha az sebep olur ve içindeki sülfidler antioksidan etki göstermektedir (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

3.1.3. Lipid

Ek enerji sağlayarak esansiyel yağ asidi kayıplarını gidermek amacıyla parenteral yolla lipid solüsyonları verilmektedir (Çavuşoğlu, 2001). TPN'de kullanılan lipid solüsyonları fosfolipid ve trigliseritleri içermektedir. Soya yağlı uzun zincirli trigliseritler (LCT), hindistan cevizi yağından orta zincirli trigliseritler (MCT) ve balık yağı içeren karışımlar ticari olarak kullanılan lipidlerdendir (Uzun K., 2022). Son çalışmalar vücut ağırlığı <1500 g olan yenidoğanlarda, ilk günden itibaren 2g/kg/gün lipid takviyesinin güvenilir olduğunu ve bebeklerin nitrojen dengesini düzenlediğini göstermektedir (Sánchez-García et al., 2020). Lipidler ilk gün 2g/kg/gün başlanıp günde 0,5-1 g/kg arttırılarak ADDA (aşırı düşük doğum ağırlıklı) bebeklerde 3-4 g/kg/gün, ÇDDA (çok düşük doğum ağırlıklı) bebeklerde ise 3g/kg/gün dozuna ulaşılır.

- %20'lik lipidler daha kolay metabolize edildiğinden dolayı daha fazla tercih edilmelidir.
- Aralıklı infüzyon yerine daha çok 24 saat devamlı olarak lipit infüzyonu yapılmalıdır (en fazla: 0,2g/kg/saat).
- Lipid peroksidasyonunu önlemek amacıyla lipit solüsyonları(özellikle vitamin eklendiyse) ışıktan korunmalı olarak verilmelidir.
- Lipid solüsyonlarına rutinde heparin eklenmesi önerilmemektedir.

- Enteral beslenmeyi tolere edebilen ve parenteral nutrisyon desteği azaltılan bebeklerin serum trigliserid düzeylerinin rutin izlemine gerek yoktur. Ancak ÇDDA ve riskli bebeklerin doz artışlarında 24 saat aralıklar ile ve ardından haftada bir izlenebilir. Kesin kanıtlar olmamakla beraber kan örneklerinde lipemik serum fark edildiğinde veya maksimum lipid dozuna erişildikten sonra uygun şekilde alınan kan örneğinde trigliserid değeri 200-250 mg/dl'nin üzerinde görülürse lipid infüzyonu azaltılmaktadır.
- Sepsis, kan değişimi sınırındaki hiperbilirubinemi, ağır RDS ve/veya pulmoner hipertansiyon ve kolestaz durumlarında lipid infüzyonunun azaltılmalıdır. Kolestaz durumunda lipid infüzyonu 1g/kg/gün, haftada 2-3 kez verilmek üzere azaltılmalıdır. Kesin kanıtlar olmasa da balık yağı içeren lipid preparatları kolestazlı vakalarda kullanılabilir. Tam enteral beslenme tamamlandığında bu problemler genellikle düzeltilmektedir (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

Ülkemizdeki İntravenöz Lipid Solüsyonları ve Yağ İçerikleri

Yağ İçerikleri (%)	Intralipid %20	SMOFLipid %20	Clinoleic %20	Omegaven 100ml
Soya yağı	100	30	20	0
Zeytinyağı	0	25	80	0
MCT (Orta Zincirli Trigliserid)	0	30	0	0
Balık yağı	0	15	0	100

3.1.4. Enerji

Preterm bebeklerin glikojen depoları ve vücut yağ dokularının az olması nedeniyle enerji depoları sınırlıdır (Gülcan, 2010). <1000 g preterm bebeklerde 90-100 kcal/kg enerji gerekmektedir. İlk gün için parenteral alımda 40-50 kcal/kg, bir hafta içinde ise 70-80 kcal/kg enerji önerilmektedir (Uzun K., 2022).

3.1.5. Vitamin ve Mineraller

Diğer parenteral beslenme solüsyonlarıyla birlikte vitamin ve mineraller de verilmelidir. Kalsiyum ve fosfor üçüncü trimester itibarıyla depolandığı için prematüre bebeklerde yetersiz kalmaktadır. Günde 2-4 mEq/kg kalsiyum ve 1-2 mEq/kg fosfor verilmelidir (Patel & Bhatia, 2016). C vitamini 15-25 mg/kg/gün, A vitamini 700-1500 IU/kg/gün ve K vitamini 10 mcg/kg/gün önerilmektedir (Vanek et al., 2012).

Yenidoğanın Günlük Mineral Gereksinimi

Mineral	Eklenmesi gereken miktar
Sodyum	0-3 mEq/kg/gün (ilk hafta) 3-6 mEq/kg/gün (>1.hafta)
Potasyum	0-2 mEq/kg/gün (ilk hafta) 1-3 mEq/kg/gün (> ilk hafta)
Klor	2-3 mEq/kg/gün
Kalsiyum	60-80 mg/kg/gün
Magnezyum	3-7,2 mg/kg/gün
Fosfor	45-60 mg/kg/gün

Yenidoğanda Parenteral Vitaminlerin Önerilen Dozları ve Ülkemizdeki Preparatlar

Vitamin	*Term Önerilen	*Prematüre Önerilen	Cernevit™ liyofilize flakon içeriği (5 ml)	SoluvitN 1 ml'de	Vitalipid N-İnfant 1 ml'de
A Vitamini (IU)	2300	1640	3500	-	230
D Vitamini (IU)	400	160	220	-	40
E Vitamini (IU)	7	2,8	11,2	-	0,7
K Vitamini (mcg)	200	80	-	-	20
B6 vitamini (mcg)	1000	180	4530	490	-
B12 vitamini (mcg)	1	0,3	6	0,5	-
C vitamini (mg)	80	25	125	11,3	-
Biotin (mcg)	20	6	69	6	-
Folik asit (mcg)	140	56	414	40	-
Niasin (mg)	17	6,8	46	-	-
Pantotenik asit (mg)	5	2	17,25	1,65	-
Riboflavin (mcg)	1400	150	4140	490	-
Tiamin (mcg)	1200	350	3510	310	-

Ülkemizdeki Vitamin Preparatlarının Kullanım Önerileri

Vitamin	Preparat	Doz
Yağda eriyen	Vitalipid N-infant (10 ml liyofilize solusyon)	<2500 g 4 ml/kg/gün
		>2500 g 10 ml/gün (maksimum 10 ml/gün)
Suda eriyen	Soluvit N (10 ml'de sulandırılacak toz)	10 ml'ye sulandırılarak hazırlanmış solusyondan 1 ml/kg/gün
Yağda ve suda eriyen	Cernevit (liyofilize flakon)	5 ml distile su ile sulandırılarak 1-2 ml/kg/gün

Term ve Preter Bebeklerin Eser Element Gereksinimleri ve Ülkemizdeki Preparatlar

*ASCN önerisi			Tracutit® 10 ml'deki içerik	
Eser element	Term (mcg/kg/gün)	Prematüre (mcg/kg/gün)	İçerik	Miktar (mcg)
Demir	-	-	Demir (2) klorür	6958
Çinko	250	400	Çinko klorür	6815
Manganez	1	1	Manganez (2) klorür	1979
Bakır	20	20	Bakır klorür	2046
Krom	0,2	0,2	Krom (3) klorür	53
Molibden	0,25	0,25	Sodyum molibdat	24,2
Selenyum	2	2	Sodyum selenit	78,9
Flor	-	-	Sodyum florür	1260
İyot	1	1	Potasyum iyodür	166

(Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

3.2. Total Parenteral Beslenme Solüsyonlarının Hazırlanması

- Total parenteral beslenme solüsyonları özel bir merkez ya da ünite, laminar akım altında, aseptik koşullarda, özel karıştırma sistemleriyle hazırlanmalıdır. Set ve filtreler yenidoğana özel olmalıdır. TPB torbaları ve setleri günlük değiştirilmelidir.

- Santral kateter bakımına önem verilmeli ve komplikasyonlar yakından izlenmelidir.

Total parenteral beslenmede seçilecek damar yolu;

- Yenidoğanlarda santral yollar, umbilikal arter/ven kateteri ya da periferik santral kateterler ile sağlanmaktadır.

- Kateter takıldıktan sonra infüzyona başlamadan önce direk grafiyle kateter yeri kontrol edilmelidir. Santral kateter ucu kalbin dışında kalmak koşulu ile superior ya da inferior vena kava olmak üzere geniş venler tercih edilmelidir.

- Düşük enfeksiyon ve sepsis riski sebebiyle çok lümenli kateterler yerine daha çok tek lümenli kateterler tercih edilmelidir. Kateterler yerleştirilirken aseptik koşullara uyulmalı, uygun bakım ile gerekli olduğu sürece tutulup, gereksinim bitince en kısa sürede, yine asepsi koşullarına uyularak çıkarılmalıdır. Arter kateterleri 7, ven kateterleri 14 günden uzun süre kullanılmamalıdır.

- TPB'ye devam edilecekse, göbek kateteri çekilmeden önce periferik santral kateter (PICC) takılmalıdır.

- Parenteral beslenme uygulanan yoldan antibiyotik ya da diğer ilaçlar verilmemelidir. Bu ilaçlar ayrı bir venöz yoldan verilmeli, zorunlu durumlarda, TPB (kalsiyum içermemek koşuluyla) umbilikal arterden verilebilir.

- Periferik venlerin osmolarite toleransı 700-900 mOsm/L arasında değişiklik göstermektedir. Osmolariteyi artıran başka bir şey eklenmediğinde düşük konsantrasyonlarda glukoz (<%12,5) periferik damarlardan verilebilir.

- Aminoasit solusyonları periferik damarlardan >%2 konsantrasyonda verilmemelidir.

- Santral venlerden ise maksimum % 30 konsantrasyonda dekstroz verilebilir.

- İntravenöz lipid solüsyonları izoosmolar olduklarından periferik damar yolundan verilebilir. Santral yol ile de verilebilirler, fakat tıkanma riski sebebiyle periferik santral kateterlerin kullanılmaması önerilmektedir.

- Glukoz konsantrasyonu >%12,5, amino asit solüsyonu konsantrasyonu >%2, solüsyonun osmolaritesi >900 mOsm/l ve uzun süreli TPB verileceği tahmin ediliyor ise TPB’de santral damar yolu (umbilikal ven kateteri, periferik santral kateter) kullanılmalıdır (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

3.3.Total Parenteral Beslenmenin Başlatılması ve Süresi

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçiş sürecinde bebeğin büyüme ve gelişmesini engellemeyecek, bebekte katabolizma ve enerji eksikliğine neden olmayacak şekilde doğumdan hemen sonra ilk saatlerde yoğun TPB başlatılmalıdır. TPB ile beraber ilk günlerden itibaren mutlaka enteral beslenme de başlanmalıdır. TPB tam enteral beslenme sağlanana kadar aşamalı olarak azaltarak sürdürülmelidir ve total protein ve enerjinin $\frac{3}{4}$ ’ü enteral karşılanınca kesilmelidir. Enteral beslenme 100 ml/kg/gün’e ulaştığında TPB’nin kesilmesi önerilmektedir. Ancak günümüzde özellikle ADDA bebeklerde kalori ve protein alımını artırmak için TPB’ye daha uzun devam etme eğilimi mevcuttur. Genellikle enteral beslenmede 80 ml/kg/gün’e ulaşıldığında lipidler, 100 ml/kg/gün’e ulaşıldığında ise aminoasitler kesilmelidir (Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

4. Prematüre Bebeklerin Beslenmesine Yönelik Hemşirelik Bakımı

Beslenme tıbbi tedavinin bir parçası olduğu kadar hemşirelik bakımının da bir parçasıdır (Vohr BR, McKinley LT.,2003). Hastaların beslenme gereksiniminin karşılanmasında hemşireler önemli bir yere sahiptir (Guenter P, Hicks RW, Simmons D, et al.,2008). Riskli yenidoğanlarda sağlıklı büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için beslenme en önemli kısımlardan birini oluşturmaktadır. Enteral beslenmede neonatoloji hemşiresinin primer sorumlulukları istem edilen besin,

sıvı ve ilaçların güvenli ve etkili yoldan verilmesidir. Yoğun bakım ünitelerinde hemşire yenidoğanın günlük kalori gereksinimini hesaplar ve günlük aldığı kalori miktarı ile karşılaştırarak erken enteral besleme için savunuculuk yapmaktadır (Persenius MW, Larsson BW, Hall-Lord ML.,2006). Oral/nazal tüp yerleştirme, tüpün yerinin kontrolünü yapma, tüpün yerinde kalmasını sağlama, besinlerin/ilaçların verilmesi, enteral nütrisyona bağlı besin intoleransı ve komplikasyonlarını önleme ve erken fark etme, yenidoğanın büyüme ve gelişmesini izleme, aileyi konu hakkında bilgilendirme ve bakıma katma, laktasyonu sağlama önemli hemşirelik girişimleri arasında yer almaktadır. Bebeğin ilk kabulünden bakım değerlendirilmesinin sonuna kadar kayıt edilmelidir (Guenter P, Hicks RW, Simmons D.,2009). İntrauterin gelişim geriliği olan bebekler (gestasyonel yaşına göre küçük bebekler) daha fazla bireyselleştirilmiş bakım yönetimine gereksinim duyarlar. Çünkü enteral beslenmede ilerlemeleri tolere edemeyebilirler ve artan enteral besine uygun büyüme hızına ulaşamayarak yanıt vermeyebilirler (Törüner E, Büyükgönenç L.,2012). Enteral beslenmeye yönelik bakımda hasta güvenliğinin sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve komplikasyonların erken dönemde belirlenmesi, ailenin desteklenmesi ve taburculuk sonrası beslenmesi konuları ele alınmıştır (The Joint Commission Sentinel Event Alert., 2006).

Hasta Güvenliğinin Sağlanması: Enteral uygulamalarda hemşirelik girişimlerinin en önemlilerinden bir tanesi tıbbi hataların önlenmesine yönelik güvenliğin sağlanmasıdır. Enteral yola yönelik en fazla yapılan tıbbi hatalar enteral yolun yanlış bağlantısı ve enteral tüp ucunun açık bırakılmasıdır (The Joint Commission Sentinel Event Alert., 2006). Enteral beslenme sistemleri ve intravasküler yol, peritonal diyaliz katateri, trakeostomi tüp kafı gibi enteral olmayan sistemler arasındaki yanlış bağlantı “enteral yanlış bağlantı” olarak adlandırılmaktadır. Sıvıların, ilaçların ya da beslenme ürünlerinin enteral yol yerine yanlış yoldan uygulanması (örneğin IV) hastanın ölmesi gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (Farrington M, Lang S, Cullen L, Stewart S.,2009). IV yol konnektörlerinin enteral ürün olarak kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Enteral ürün ve yolların üzerine uyarıcı etiketler yapıştırılması önerilmektedir. Ayrıca enteral yoldan verilecek ilaçlar için oral enjektörler kullanılmalıdır (Thoyre SM.,2007). Bebeğin tam doz besin ürünü alması için set içinde kalan besinin de hesaplanmasına yönelik set hesabı yapılmalıdır (Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, Veereman Wauters G., 2003).

Komplikasyonların Önlenmesi ve Erken Dönemde Belirlenmesi: Yutma, emme, öğürme ve öksürme refleksi nörolojik olarak matür olmayan (özellikle 34-36. gestasyon haftasından küçük) bütün bebeklerde aspirasyon önemli bir sorundur. Zorlu respirasyonla birlikte takipneik bebekler veya endotrakeal tüpü olan

bebeklerde aspirasyon riski artmaktadır. Enteral beslenmelerde bir sakınca yoksa bebeğin başı en az 30° kaldırılmalıdır. Enteral tüp pozisyonu kontrol edilmelidir. Bunun için pH testi (pH 1-4 arasında olmalıdır), gastrik içeriğin renginin kontrol edilmesi veya radyografik çalışma yapılabilir. Hava vererek oskültasyon önerilmemekte olup tüple beslenmede asla itirme yapılmamalıdır (Burklow KA, McGrath AM, Valerius KS, Rudolph C., 2002). Abdominal distansiyona yönelik düzenli olarak karın çevresi değerlendirilmelidir. Beslenme içerikleri ve büyümenin izlemi için yenidoğanın boy uzunluğunun doğru ölçülmesi, gaita veya stoma içeriği ve miktarının iyi izlenmesi gerekmektedir (Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, VeeremanWauters G., 2003).

Hemşire, davranış durumunun değerlendirilmesi, vücut ısısını yapay bir ısı kaynağının dışında tutma yeteneği, solunum durumu ve annenin göğsünde emmeye hazır olma durumu da dahil olmak üzere erken doğmuş bebeği emzirmeye hazır olma açısından dikkatlice değerlendirmelidir. İkincisi, kanguru bakımı sırasında memede besleyici olmayan emme (non-nutritive suction) ile gerçekleştirilebilir, böylece anne ve yenidoğan birbirine alışabilir (Meier, Johnson, Patel, et al., 2017). Burun kanül oksijeni, bebeğin ihtiyaç duyması halinde emzirme döneminde de sağlanabilir. Bunlara ek olarak;

- Beslenme hazırlığı ipuçlarını tanımak
- Preterm bebeklere özgü beslenme davranışlarını tanımlamak
- Bebeğin geçmişini ve mevcut tıbbi durumunu anlamak
- Çevreyi, davranış durumunu, günün saatini, meme başı tipini ve konumlandırmayı göz önünde bulundurmak
- Farklı kolaylaştırma tekniklerinin gerekçelerini anlamak ve uygun şekilde kullanmak
- Beslenme yeteneğini ve toleransını değerlendirmek
- Spesifik tedaviden fayda görecektir zayıf ilerleme, yapısal kusurlar veya anormal beslenme düzenleri olan bebekleri tanımlamak ve
- Emzirmeyi seçen anneleri desteklemek de diğer hemşirelik girişimlerinden bazılarıdır.

Beslenmeye gelişimsel bir yaklaşım, kilo ve yaşa dayalı beslenmeyi başlatmak yerine bireysel bebeğin hazır olduğunu göz önünde bulundurur. Beslenmeye hazır olma durumu, her bebeğin tıbbi durumu, enerji seviyesi, kısa bir sessiz uyarı

durumunu sürdürme yeteneği, tıkaç refleksi, spontan emme davranışları ve fonksiyonel emme refleksi ile belirlenir (Newland, L'huillier, & Petrey, 2013).

Preterm bebekler için oral beslenme kılavuzları belirsizliğini korumaktadır. Preterm bebekleri planlanan aralıklarla değil, açlık ve doyumluk ipuçlarına (duyarlı, ipucuna dayalı veya bebek liderliğindeki beslenme) yanıt olarak beslemek, bebeklerin ve ebeveynlerin deneyim ve memnuniyetini artırabilir, bağımsız oral beslenmenin kurulmasına yardımcı olabilir, besin alımını ve büyüme oranlarını artırabilir ve daha erken hastane taburcu edilmesine izin verebilir. Bununla birlikte, bir Cochrane incelemesi (2016), verilerin duyarlı beslenmenin (bebeğin hazır olma tedavilerine dayanarak beslemelerin başlatılması) preterm bebekler için önemli sonuçları etkilediğine dair güçlü veya tutarlı kanıtlar sağlamadığını bulmuştur (Watson & McGuire, 2016). Hemşirelerin oral beslenmeyi değerlendirme, izleme ve yardımcı olma sorumlulukları, preterm bebeklerin oral beslenmede uzmanlaşma yetenekleri için çok önemlidir. Hemşire önce aşağıdakileri değerlendirmelidir:

1. Beslenme sırasında bireysel fizyolojik, motor ve durum davranışlarını değerlendirmek
2. Her beslenme fırsatında belirli bebek ipuçlarına dayanarak beslenme planını kişiselleştirmek
3. Beslenme ile ebeveyn becerisini ve güvenini geliştirmek

Hemşirenin beslenme sırasında beslenme, beceri gelişimi ve davranışsal ve fizyolojik stresten korunma desteği, hem bebek hem de anne için önemli etkilere sahip olabilir, çünkü her ikisi de güven oluşturur (Park, Thoyre, Estrem, et al., 2016; Thoyre, Hubbard, Park, et al., 2016).

Beslenmenin amacı iyi anlaşılmalıdır. Anahtar bir kavram, başarılı bir beslenme (hacim ve zaman) ile başarılı bir besleyici (bebek yeteneği ve zevki) arasındaki farkı tanımdır. Görev ve gelişimsel beslenme teknikleri arasındaki fark budur. Beslenmenin ilerlemesini ve doğasını planlamak, yakın izleme ve dikkatli dokümantasyon gerektirir. Temel değerlendirme verileri, her beslenmeden önce toplanır ve beslenme başarısının karşılaştırmalı bir değerlendirmesini yapmak için besleme sırasında ve sonrasında gözlemlenir. Değerlendirme beslenme boyunca devam etmektedir. Kolaylaştırma teknikleri, beslenme başarısı ve tolerans şansını artırmak için bireysel bebeğin tepkilerine göre seçilir (Thoyre, Hubbard, Park, et al., 2016). Beslenme stresi ve performansı değerlendirilir ve belgelenir. Planlama, bebek için uygun stratejileri belirlemek için bir sonraki beslenmeden önce sağlık ekibi ve aile ile iş birliği içinde yapılır.

Ailenin Desteklenmesi ve Taburculuk Sonrası Bebeğin Beslenmesi: Anneye verilen sosyal destek, emzirme kararı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Tüm etnik kökenlerden annelerin etkili savunucuları olmak için, hemşireler emzirme seçimlerini olumlu veya olumsuz yönde etkileyen kültürel yönleri anlamalıdır (Fabiyyi, Peacock, HebertBeirne, et al., 2016). Örneğin, Afrikalı Amerikalı kadınlar, doğum öncesi sağlık hizmeti sağlayıcılarını ve arkadaşlarını emzirme ile ilgili kararlarda etkili olarak tanımlamaktadır. Diğer kültürlerden gelen kadınlardan daha az emzirme eğilimindedirler ve sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından emzirme konusunda uygun bilgiler sağlanmalıdır. Emzirme materyalleri La Leche League International gibi kuruluşlardan temin edilebilir.

Hemşire, ebeveynleri bebekleri için kıyafet, oyuncak, doldurulmuş bir hayvan veya aile fotoğrafı getirmeye teşvik eder. Hemşire ayrıca ebeveynlerin kendileri ve bebek için hedefler belirlemelerine yardımcı olabilir. Ebeveynler, bir çocuk hikayesini veya kreş tekerlemelerini yumuşak, yatıştırıcı bir sesle okuyarak dahil olabilirler. Hemşire, ebeveynleri bebeklerinin bakımına dahil olabilecekleri zamanlarda ziyaret etmeye teşvik eder Ebeveyn-bebek tanıma süreci boyunca, hemşire dinler (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

Ebeveynlerin endişelerini ve bebeklerini yaşamlarına dahil etme yönündeki ilerlemelerini değerlendirmek için söylediklerine dikkat edin. Ebeveynlerin bebeklerine atıfta bulunma biçimleri ve sordukları sorular, endişelerini ve duygularını ortaya çıkarır ve bebekle gelecekteki ilişkilere değerli ipuçları olarak hizmet edebilir. Genellikle ebeveynlerin ihtiyaç duyduğu tek şey, bakım verme faaliyetleri sırasında hemşirenin desteğine sahip olacaklarına ve endişe duydukları davranışların normal tepkiler olduğuna ve bebek olgunlaştıkça kaybolacağına dair güvencedir (örneğin, abartılı bir Moro refleksi veya yutmayı koordine edememe) (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

Ebeveynlerin bebekleriyle ilişkilerinde rehberliğe ve bebeklerinin fiziksel ve gelişimsel ihtiyaçlarını karşılama çabalarında yardıma ihtiyaçları vardır. Hemşire, ebeveynlerin erken doğmuş bebeklerinin çok az davranışsal ödül sunduğunu anlamalarına yardımcı olmalı ve bebeklerinden küçük ödülleri nasıl kabul edeceklerini göstermelidir. Kaçınma davranışlarının ebeveynlik becerilerine bir yansıması olmadığı konusunda güvenceye ihtiyaçları vardır. Ebeveynlere, bebeklerinin stimülasyon, kullanım ve diğer etkileşimlerle ilgili ipuçlarını, özellikle de dinlenme ihtiyacını gösteren caydırıcı davranışları tanımalarını öğretir. Hemşirelerin, ebeveynleri bebeklerinin bakımını planlamaya dahil etmeleri gerekir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

Her şeyden önce, hemşireler, sağlıklı ebeveyn-çocuk ilişkilerini teşvik etmek için bakım faaliyetleri ve bebekleriyle etkileşimleri sırasında ebeveynleri teşvik etmelidir. Ebeveynlerin bebeğin birincil hemşiresi ve yardımcı birincil hemşiresi ile temas ve iletişim kurmaları da yararlıdır (hemşirelik bakımının birim modeline göre). Bu, ebeveynlere verilen farklı bilgi miktarını azaltır ve çoğu zaman, ebeveynlerin günün 24 saati bebeklerinin başucunda olamamasına rağmen, bebeğin durumu hakkında bilgi almak için yetkin ve şefkatli hemşireleri arayabilecekleri konusunda güven aşılar. Birincil pratisyen, birincil hemşire ve yardımcı birincil hemşireyi içeren periyodik ebeveyn konferansları, bebeğin durumuyla ilgili yanlış anlamaları veya sorunları açıklığa kavuşturmaya hizmet eder. NICU ekibinin perinatal sosyal hizmet uzmanı, emzirme danışmanı, taburcu koordinatörü veya cerrah gibi diğer üyeleri gerektiğinde dahil olabilir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

Başlıca hemşirelik sorumlulukları herhangi bir IV tedavisi ile aynıdır ve sepsisin kontrolünü, infüzyon hızının izlenmesini ve hastanın değerlendirilmesini içerir. TPN çözeltisi, özel olarak eğitilmiş teknisyenler tarafından en iyi şekilde gerçekleştirilen aseptik koşullar altında hazırlanmalıdır. Hemşireler TPN, lipitler ve tüpleri sık sık değiştirmelidir. TPN ve lipitler için daha sık boru değişiklikleri gereklidir, çünkü bu çözeltiler mikrobiyal büyüme riskini artırabilir. Hat girildiğinde veya değiştirildiğinde titiz aseptik önlemler alınmalıdır. Bazı kurumlarda bu bir hemşirelik sorumluluğu olabilir. Eğer öyleyse, prosedür hastane protokolüne göre gerçekleştirilir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

İnfüzyon, uygun glikoz ve amino asit konsantrasyonlarını sağlamak için bir infüzyon pompası vasıtasıyla sabit bir oranda tutulur. Belirli bir süre içinde ölçülen bir miktarı teslim etmek için oranın doğru hesaplanması gerekir. Akış hızındaki değişiklikler nispeten yaygın olduğundan, düzgün, sürekli bir infüzyon sağlamak için damlama sık sık kontrol edilmelidir. TPN infüzyon hızı, sağlayıcı bilgilendirilmeden arttırılmamalı veya azaltılmamalıdır, çünkü değişiklikler hiperglisemi veya hipoglisemiye neden olabilir (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

Vital bulgular ve laboratuvar testlerinin sonuçlarının kontrol edilmesi gibi genel değerlendirmeler, enfeksiyon veya sıvı ve elektrolit dengesizliğinin erken tespitini kolaylaştırır. Hiperalimentasyonda genellikle ek miktarlarda potasyum ve sodyum klorür gereklidir; bu nedenle potasyum veya sodyum açığı veya fazlalığı belirtileri için gözlem hemşirelik bakımının bir parçasıdır. Bu, böbrek fonksiyonlarında azalma veya metabolik kusurları olan çocuklar dışında nadiren bir sorundur. Hiperglisemi, çocuk hiperalimentasyon çözeltisinin yüksek glikoz yüküne

adapte olduğu için ilk veya iki gün boyunca ortaya çıkabilir. Hiperglisemi nadiren ortaya çıkmasına rağmen, vücudun uyum sağlamasına yardımcı olmak için insülin gerekebilir. Bu olduğunda, hemşirelik sorumlulukları kan şekeri testini içerir. Hiperalimentasyon bağlantısı kesildiğinde hipoglisemiye önlemek için, infüzyon hızı ve insülin miktarı kademeli olarak azalır (Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers., 2018).

KAYNAKÇA

- Bozzetti, V., Paterlini, G., De Lorenzo, P., et al. (2016). Impact of continuous vs bolus feeding on splanchnic perfusion in very low birth weight infants: a randomized trial. *Journal of Pediatrics*, 176, 86–92
- Rovekamp-Abels, L. W., Hogewind-Schoonenboom, J. E., de Wijs-Meijler, D. P., et al. (2015). Intermittent bolus or semicontinuous feeding for preterm infants? *Journal of Pediatric Gastroenterol Nutrition*, 61(6), 659–664.
- Whetten, C. H. (2016). Cue-based feeding in the NICU. *Nursing for Women's Health*, 20(5), 507–510.
- Watson, J., & McGuire, W. (2016). Responsive versus scheduled feeding for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Review*, (8), CD005255.
- Taylor, S. J., Allan, K., McWilliam, H., et al. (2014). Nasogastric tube depth: the 'NEX' guideline is incorrect. *British Journal of Nursing*, 23(12), 641–644.
- Freeman, D., Saxton, V., & Holberton, J. (2012). A weight-based formula for the estimation of gastric tube insertion length in newborns. *Advances in Neonatal Care*, 12(3), 179–182.
- Foster, J. P., Psaila, K., & Patterson, T. (2016). Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Review*, (10), CD001071.
- Schanler RJ. Approach to enteral nutritions in premature infants. In UpToDate, Abrams SA, Hopping AG (Eds), UpTo- Date. 2016.
- Ziegler EE. (2007). Protein requirements of very low birth weight infants. *J Peadiatr Gastroenrerol Nutr.*,45,170-174.
- Lubbe, W. W. (2017). Clinicians guide for cue-based transition to oral feeding in preterm infants: An easy-to-use clinical guide. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 1–9.
- Meier, P. P., Johnson, T. J., Patel, A. L., et al. (2017). Evidence-based methods that promote human milk feeding of preterm infants: an expert review. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 1–22.
- Marilyn J. Hockenberry, David Wilson M, Cheryl C. Rodgers. (2018). *Wong's Nursing Care of Infants and Children*. (11th ed.).Elsevier.
- Köksal, G. ve Özel, H. (2019). Prematüre bebeklerde beslenme. *Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi* (7. Baskı) içinde (175-195). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
- Gürsoy, T ve Yurdakök, M. (2008). Prematüre bebeklerin beslenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51, 240-251.

- Arslan, M. (2013). Prematüre Bebeklerde Total Parenteral Beslenmeden Tam Enteral Beslenmeye Farklı Geçiş Yöntemlerinin Klinik Sonuçlara Etkileri (Yayınlanmış yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Kendirli, T. (2011). Kritik çocuk hastada beslenme. Klinik gelişim, 24, 34-43.
- Kültürsay, N., Bilgen, H. ve Türkyılmaz, C. (2018). Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi, 6-19.
- Çavuşoğlu, H. (2001). Yenidoğan bebeklerde parenteral beslenme ve hemşirelik bakımı. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 5(2), 1-8.
- Uzun K. (2022). Prematüre Bebeklerde Parenteral Beslenme Komplikasyonları. İZÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4 (1).
- Sánchez-García, A. M., Zaragoza-Martí, A., Murcia-López, A. C., Navarro-Ruiz, A., & Noreña-Peña, A. (2020). Adequacy of Parenteral Nutrition in Preterm Infants According to Current Recommendations: A Study in A Spanish Hospital. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(6), 2131. doi:10.3390/ijerph17062131.
- Gülcan, H. (2010). Preterm yenidoğanlarda parenteral beslenmede yenilikler. Gaziantep Tıp Dergisi, 16(2), 66-74.
- Uzun K. (2022). Prematüre Bebeklerde Parenteral Beslenme Komplikasyonları. İZÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4 (1).
- Patel, P. & Patia, J. (2016). Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 1-6. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.002.
- Vanek, V.W., Borum, P., Buchman, A., Fessler, T.A., Howard, L., Jeejeebhoy, K., Kochevar, P., Shenkin, A. & Valentine, C.J. (2012). Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. Nutrition in Clinical Practice, 27(4), 440-491. doi: 10.1177/0884533612446706.
- Vohr BR, McKinley LT. (2003). The challenge pays off: Early enhanced nutritional intake for VLBW small for-gestation neonates improves long-term outcome. Journal of Pediatr, 142:459-461.
- Guenter P, Hicks RW, Simmons D, et al.(2008). Enteral feeding misconceptions: a consortium position statement. Jt Comm J Qual Patient Saf, 34,285-292.
- Persenius MW, Larsson BW, Hall-Lord ML. (2006). Enteral nutrition in intensive care: Nurses' perceptions and bedside observations. Intensive and Critical Care Nursing, 22,82-94.
- Guenter P, Hicks RW, Simmons D. (2009). Enteral Feeding Misconnections: An update. Nutrition in Clinical Practice, 24(3),325-334.
- Törüner E, Büyükgönenç L. (2012). Çocuk sağlığı: Temel hemşirelik yaklaşımları. Göktuğ Yayıncılık: Amasya.

- The Joint Commission Sentinel Event Alert. 1. Tubing Misconnections: A Persistent and Potentially Deadly Occurrence. 2006. http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_36.htm. Erişim tarihi 01 Ocak 2024.
- Farrington M, Lang S, Cullen L, Stewart S. (2009). Nasogastric tube placement verification in pediatric and neonatal patients. *Pediatric Nursing*, 35(1),17-24
- Thoyre, SM. (2007). Feeding outcomes of extremely premature infants after neonatal care. *JOGNN*, 36(4),366-376.
- Rommel N, De Meyer AM, Feenstra L, VeeremanWauters G. (2003). The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to a tertiary care institution. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 37:75-84.
- Burklow KA, McGrath AM, Valerius KS, Rudolph C. (2002). Relationship between feeding difficulties, medical complexity, and gestational age. *Nutrition in Clinical Practice*,17, 373- 378
- Newland, L., L’huillier, M. W., & Petrey, B. (2013). Implementation of cue-based feeding in a level III NICU. *Neonatal Network*, 32(2), 132–137
- Watson, J., & McGuire, W. (2016). Responsive versus scheduled feeding for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Review*, (8), CD005255.
- Park, J., Thoyre, S., Estrem, H., et al. (2016). Mothers’ psychological distress and feeding of their preterm infants. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing*, 41(4), 221–229.
- Thoyre, SM., Hubbard, C., Park, J., et al. (2016). Implementing co-regulated feeding with mothers of preterm infants. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing*, 41(4), 204–211.
- Fabiyi, C., Peacock, N., Hebert-Beirne, J., et al. (2016). A qualitative study to understand nativity differences in breastfeeding behaviors among middle-class African American and African-Born women. *Maternal and Child Health Journal*, 20(10), 2100–2111.



BÖLÜM 10

Yara Değerlendirilmesinde Modern Uygulama ve Yaklaşımlar

Serap Gökçe Eskin¹

¹ Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, ORCID:

1. Giriş

Yara değerlendirilmesi, tıbbi pratiğin vazgeçilmez bir parçasıdır ve hasta bakımında kritik bir rol oynamaktadır. Yara iyileşme süreçlerine dair anlayışın derinleştirilmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu makalede, yara değerlendirilmesi yöntemleri, iyileşme süreçleri, enfeksiyon riskleri, kullanılan ürünler ve hastanelerdeki standartlar üzerinde durulacaktır.

2. Yara Değerlendirilmesi

Yara, etiyojisi ne olursa olsun genellikle iyileşmektedir. Ancak bazı yaralar, yaralar uygun şekilde yönetilirse iyileşmeyi engellemese de, iyileşmeyi engelleyen faktörlere maruz kalmaktadır. Yaraların az bir kısmı kronikleşmekte ve iyileşmemektedir. Bu durumda amaç, yarayı iyileştirmek değil semptomları kontrol altına almak ve komplikasyonları önlemektir. Doğru bir yara değerlendirme süreci ise başarılı yara yönetiminin temel taşıdır. Günümüzde hastaların %15'inde karşılaştığımız kompleks yaraları, sistematik bir değerlendirme yaklaşımıyla önemli ölçüde azaltılabilmektedir.

Modern tıpta yara bakımı sürekli gelişmekte ve sağlık profesyonellerinin bu değişime ayak uydurması beklenmektedir. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler, yara değerlendirme sürecini daha hassas ve objektif hale getirmektedir. Modern araçlar ve teknolojiler sayesinde, yara daha detaylı incelenebilmekte ve tedavi süreci daha etkin yönetebilmektedir. Yapay zeka destekli sistemlerden mobil uygulamalara kadar pek çok yeni araç, yara değerlendirme sürecini daha etkili hale getirmektedir.

2.1. Yara Değerlendirme Yöntemleri

Yara değerlendirmesi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler, yaraların boyutunu, derinliğini ve durumunu belirlemek için kullanılmaktadır. Yara boyutu değerlendirmede klinik yöntemler ile yara uzunluğu ve genişliği, bir cetvel veya işaretleme yöntemi ile ölçülmekte iken günümüzde dijital yara ölçüm cihazları, yara yüzeyini dijital ortamda kaydedebilir ve ilerleyişi daha hassas bir şekilde izlemeye olanak tanımaktadır. Bunun dışında mekansal değerlendirme metodları, yaraların temel özelliklerini analiz etmekte etkilidir. Yara fotoğraf-lama, yapılan değerlendirmelerin kayıt altına alınmasına yardımcı olurken, 3D tarama teknolojileri de yeni bir boyut katmaktadır.

2.1.1. Modern Yara Değerlendirme Araçları ve Teknolojileri

Günümüzdeki teknolojik gelişmeleri, yara değerlendirme sürecini daha hassas ve objektif hale getirmektedir. Modern araçlar ve teknolojiler sayesinde, yaraları daha detaylı incelenmekte ve tedavi süreci daha etkin yönetilebilmektedir.

2.1.1.1. Dijital Yara Ölçüm Sistemleri

Dijital görüntü işleme teknolojileri, yara değerlendirmesinde çığır açıcı bir rol oynamaktadır. Yara analizi yapan cihazlar, yara yüzeyini dijital olarak tarar ve dokunun durumunu değerlendirebilir. Örneğin, akustik analizi veya optik koherens tomografisi (OCT) gibi ileri teknolojiler, yaranın derinliğini ve dokusal özelliklerini daha hassas bir şekilde ölçebilir. Bu sistemler, insan gözünün daha nesnel ve güvenilir sonuçları sunarak değerlendirme sürecini standartlaştırmaktadır. Özellikle yüksek canlı dijital kameraların yaygınlaşması, kliniklerde bu üretkenliği kolaylaştırmaktadır.¹

Yarı otomatik değerlendirme sistemleri, renk analizi yaparak ölü doku oranlarını hesaplamakta ve uzman değerlendirmelerle yüksek uyum göstermektedir. Bu sistemler özellikle:

- Yara sınırının belirlenmesi
- Doku analizi
- İyileşmenin takibi
- Objektif veri kaydı

gibi veriler sağlamaktadır.

2.1.1.2. Yapay Zeka Destekli Değerlendirme

Yapay zeka teknolojileri, yara değerlendirme süreçlerine yeni bir boyut kazandırmaktadır. Sensör teknolojileri ile entegre edilen yapay zeka sistemleri, yaraların iyileşme sürecini gerçek zamanlı olarak takip edebilmektedir. Yeni özellikler akıllı yara sensörleri, pH, sıcaklık ve nem seviyesi gibi kritik değerler 15 dakika gibi kısa bir süre ölçülebilmektedir. Yeni özellikler akıllı yara sensörleri, pH, sıcaklık ve nem seviyesi gibi kritik değerler 15 dakika gibi kısa bir süre ölçülebilmektedir.

2.1.1.3 Mobil Yara Değerlendirme Uygulamaları

Yara bakımında kullanılan bilgisayar destekli yazılımlar, yaranın boyutunun, sıvı miktarının ve enfeksiyon belirtilerinin kaydını tutarak ilerlemeyi takip eder.

Bu yazılımlar, klinik karar destek sistemleri ile entegre çalışabilir ve tedavi planlarını daha hedeflenmiş bir şekilde oluşturabilir. Aynı zamanda mobil teknolojiler, yara bakımını ev ortamına taşımaktadır. Yenilikçi uygulamaları sayesinde ilaçlar, yaralarını evlerinin rahatlamasında değerlendirebilmekte ve takip edilebilmektedir. Bu sistemler, klinik devrelere uzaktan değerlendirme ve dijital konsültasyon imkanı sağlamaktadır.

2.1.1.4. İnfrared ve UV Teknolojisi

İnfrared (IR) ve ultraviyole (UV) ışınları, yara bölgesindeki kan akışını ve mikrobiyal varlığı tespit etmek için kullanılabilir. Bu teknolojiler, yara bölgesinin ısısını izleyerek enfeksiyon riskini erken dönemde belirlemede etkili olabilir.

3. Yara Değerlendirmesinde Güncel Yaklaşımlar

Teknolojik gelişmeler, yara değerlendirme sürecini daha verimli hale getirirken, hasta konforunu da artırmaktadır. Ancak tüm bu teknolojik yara değerlendirme yöntemlerine ek olarak çeşitli yaklaşımlar da benimsenmelidir.

3.1.Hasta Odaklı Değerlendirme Yaklaşımı

Hastaların fiziksel ve duygusal ihtiyaçları bütüncül bir şekilde ele almak, tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu anlamda hasta konforunun değerlendirilmesi, tedavi sürecinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Değerlendirme yaparken sadece yara değil hastanın hareket kabiliyeti durumu, uyku kalitesi, günlük aktivite düzeyi ve ağrı düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir.

Bununla birlikte yaşam kalitesi ölçümleri, süreçlerin değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Bu nedenle hastaların yaşam kalitesi düzeylerinin de değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Yaşam kalitesinin düşük olması, yaşam koşullarının olumsuz etkileri yara iyileşmesini olumsuz etkileyen, kalıcı yatış süresini uzatan önemli bir sağlık sorunudur. Bu nedenle

Yara bakım uygulamalarında hastanın yaşam kalitesi düzeyi takip edilmeli, yaşam kalitesini arttırmaya yönelik uygulamalar hemşirelik bakımında mutlaka yer almalıdır. Bu kapsamda

Hasstanın beslenme durumu takip edilmeli ve yeterli-dengeli beslenmenin sürdürülmesi sağlanmalıdır

Mobilite seviyesi takip edilmeli ve optimize edilmelidir

Sosyal paylaşım olanakları ve sosyal destek sistemleri sorgulanmalıdır

Ağrı değerlendirmesi yapılmalı ve uygun yöntemle ağrı kontrolü sağlanmalıdır

Hasta Eğitimi ve işbirliği sürdürülmelidir

Multidisipliner bir tedavi benimsenmelidir. Bu multidisipliner ekibin içinde

Uzman doktor

Yara bakım hemşiresi

Fizyoterapist

Diyetisyen

Psikolog yer almalıdır

3.2. Kalite İyileştirme ve Dokümantasyon

Kalite ve dokümantasyon yara bakım hizmetlerinin kesintisiz ve etkin sunulmasında önemlidir. Bu kapsamda yara bakımı ve değerlendirmesinde standart araçların kullanılması, standart formların geliştirilmesi önemlidir. Değerlendirme formlarını standartlaştırmak, bakımın devamlılığını sağlayan ve tüm sağlık profesyonellerinin aynı dilini konuşmasını mümkün kılan önemli araçlardır. Bu formlar sayesinde:

- Yaranın fiziksel özellikleri kaydedilebilir,
- İyileşme sürecini takip etmeye olanak tanınır
- Tedavi planlama güncellenebilir
- Bakımın kanıtları oluşturulabilir

Modern teknolojinin gelişmesi ile modern yara değerlendirme araçlarının kullanılması elektronik kayda da olanak tanımaktadır. Elektronik kayıt sistemleri, verilerin formata uygun şekilde saklanmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu sistemler

- Veri toplama sürecini hızlandırır
- Analiz olanaklarını artırır
- Güvenli saklama sağlar
- Hızlı erişim olanağı sunmaktadır.

Hastanelerde yara değerlendirme standartları, hasta güvenliğini sağlamak ve kaliteli bakım sunmak için gereklidir. Standartların belirlenmesi, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri için rehber niteliği taşımaktadır. Ayrıca, bu standartlar doğrultusunda eğitim ve farkındalık çalışmaları yapılması önemlidir. Yara değerlendirilmesi konusunda bilgi ve becerilerin artırılması, sağlık profesyonellerinin yanı sıra hasta bakımı açısından da büyük öneme sahiptir. Eğitim programları ve

farkındalık kampanyaları, yara bakımının kalitesini artırmaya yönelik önemli adımlar olarak değerlendirilmektedir.

4. Sonuç

Modern yara değerlendirmesi, klinik pratiği dönüştüren önemli bir alan olarak gelişmeye devam etmektedir. Yara iyileşme sürecindeki her aşama ve kullanılan yenilikçi teknolojiler, daha hızlı ve etkili tedavi imkanı sunmaktadır. Yara bakımındaki bu modern yaklaşımlar, hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırırken, aynı zamanda komplikasyon risklerini azaltmaya da yardımcı olur. Bu bağlamda, yara bakımındaki yeniliklerin ve teknolojilerin takibi, sağlık profesyonelleri için büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Cazzolato, M. T., Ramos, J. S., Rodrigues, L. S., Scabora, L. C., Chino, D. Y. T., Jorge, A. E. S., de Azevedo-Marques, P. M., Traina, C., Jr, & Traina, A. J. M. (2021). The UTrack framework for segmenting and measuring dermatological ulcers through telemedicine. *Computers in biology and medicine*, 134, 104489. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104489>
- Chen, M. Y., Cao, M. Q., & Xu, T. Y. (2024). Progress in the application of artificial intelligence in skin wound assessment and prediction of healing time. *American journal of translational research*, 16(7), 2765–2776. <https://doi.org/10.62347/MYHE3488>
- Chan, K. S., & Lo, Z. J. (2020). Wound assessment, imaging and monitoring systems in diabetic foot ulcers: A systematic review. *International wound journal*, 17(6), 1909–1923. <https://doi.org/10.1111/iwj.13481>
- Dabas, M., Schwartz, D., Beeckman, D., & Gefen, A. (2023). Application of Artificial Intelligence Methodologies to Chronic Wound Care and Management: A Scoping Review. *Advances in wound care*, 12(4), 205–240. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0144>
- Doğu Kökcü, Ö., & Önen, S. (2020). Basınç Yarası Takip ve Tedavisinde Kullanılan Ölçekler. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 24(3), 199-208.
- Ferreira, F., Pires, I. M., Ponciano, V., Costa, M., Villasana, M. V., Garcia, N. M., Zdravevski, E., Lameski, P., Chorbev, I., Mihajlov, M., & Trajkovik, V. (2021). Experimental Study on Wound Area Measurement with Mobile Devices. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(17), 5762. <https://doi.org/10.3390/s21175762>
- Grey JE, Enoch S, Harding KG. Wound assessment. *BMJ*. 2006;332(7536):285-288. doi:10.1136/bmj.332.7536.285
- Jørgensen, L. B., Skov-Jepesen, S. M., Halekoh, U., Rasmussen, B. S., Sørensen, J. A., Jemec, G. B. E., & Yderstraede, K. B. (2018). Validation of three-dimensional wound measurements using a novel 3D-WAM camera. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 26(6), 456–462. <https://doi.org/10.1111/wrr.12664>
- Jørgensen, L. B., Sørensen, J. A., Jemec, G. B., & Yderstraede, K. B. (2016). Methods to assess area and volume of wounds - a systematic review. *International wound journal*, 13(4), 540–553. <https://doi.org/10.1111/iwj.12472>
- Moattari, M., King, E. C., & Ruco, A. (2023). Whole versus hole: enabling community nurses to implement holistic wound care. *Journal of wound care*, 32(11), 748–757. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.11.748>
- Rippon, M. G., Fleming, L., Chen, T., Rogers, A. A., & Ousey, K. (2024). Artificial intelligence in wound care: diagnosis, assessment and treatment of hard-to-

heal wounds: a narrative review. *Journal of wound care*, 33(4), 229–242.
<https://doi.org/10.12968/jowc.2024.33.4.229>

Pena, G., Kuang, B., Szpak, Z., Cowled, P., Dawson, J., & Fitridge, R. (2020). Evaluation of a Novel Three-Dimensional Wound Measurement Device for Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *Advances in wound care*, 9(11), 623–631.
<https://doi.org/10.1089/wound.2019.0965>

Zhao, C., Guo, Y., Li, L., & Yang, M. (2024). Non-invasive techniques for wound assessment: A comprehensive review. *International wound journal*, 21(11), e70109. <https://doi.org/10.1111/iwj.70109>



BÖLÜM 11

Yapay Zeka Çağında Hemşirelik Mesleğinin Geleceği: Hemşire Robotlar ile Hemşirelik Bakımı

Bahar Erdoğan¹

¹Öğr. Gör. , Yozgat Bozok Üniversitesi, Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Pr.
ORCID: 0000-0003-4636-0629:

Giriş

Yapay zeka kavramı, 1956 yılında McCharthy tarafından “artificial intelligence” olarak literatüre kazandırılmıştır olup her geçen gün gelişimini sürdürmüştür. Yaklaşık 200 yıl önce Doktor Viktor’un hikayesini anlatan Mary Shelley’nin “Frankenstein” adlı romanında, farklı vücut parçalarını birleştirerek elektriğin gücüyle onun canlandırmaya çalışılması, yapay zeka teknolojisinin insanlığın en eski hayallerinden biri olduğunu göstermektedir. Teknolojinin hızla gelişmesi ile birlikte teknoloji ile donatılmış yeni yapay zeka ürünlerin kullanımı sağlık alanını da etkilemiştir. Dijital bilgisayarların veya bilgisayar ile kontrol edilebilen robotun ortak görevleri akıllı varlıkla yerine getirebilme yeteneği olarak tanımlanan yapay zeka teknolojisi pek çok alanda kullanılmaktadır. Bu alanlardan biri de sağlık alanıdır. Başlangıçta bilgi temelli planlanmış olan yapay zeka teknolojileri kodlanmış bilgilerle sorun belirleyip çözmeye odaklanırken; yapılan yenileme çalışmaları ile insan gibi düşünme, verilerin analizi ve işlenmesi gibi özelliklere de sahip olmuştur (Ahuja, 2019). Çeşitli meslek alanlarında kendine yer bulan yapay zeka teknolojilerini kullanımı gün geçtikçe artmış olup farklı meslek gruplarının farklı alanlarında işlev görür hale gelmiştir. Bu meslek alanlarından biri de hemşirelik mesleğidir. Hemşirelerin yapmış olduğu tamamlayıcı görevleri yapay zeka teknolojilerine verilerek, hemşirelerin bilgi ve beceriyi temel alan ana görevlerine yoğunlaşması sağlanarak sağlık bakım hizmetlerinin kalitesi artmıştır. Ayrıca yapay zeka teknolojilerinin kullanımı herkese eşit, erişilebilir sağlık bakım hizmeti sunulmasına ve mevcut hizmetlerin sürdürülebilir hale getirilmesinde oldukça önemlidir.

Yapay zeka sağlık alanında tanı koyma, tedavi, hemşirelik uygulamaları, bakım, hasta yönetimi, çalışan yönetimi ve planlaması, eğitim ve araştırma alanlarını da etkilemiştir. Sağlık bakım hizmetlerinin önemli bir parçası hemşirelik hizmetleridir. Hemşirelik mesleği, geleneksel tanımından uzaklaşarak bilimsel bilgi ışığında teknolojik değişimleri takip ederek uygulayan kendini geliştirerek sürekli yenileyen bir sağlık disiplindir. Hemşirenin artan sorumluluklarının yönetiminde yapay zekadan yararlanılması hemşirenin zamanı verimli kullanmasına olanak sağlayacaktır. Elektronik ortamda dijital sağlık veri arşivlemesi, bilgi işlem teknolojinden faydalanarak dijital veri güvenliği, veri analizi, dijital okuryazarlık, verilerin bilinçli ve doğru kullanım gibi yeni kavramlar hemşireye yeni görev ve sorumluluklar yüklemektedir (Robert, 2019). Temel görevi sağlık bakım hizmeti vermek olan hemşireler, dijital ortamda sağlık verilerinin kaydı gibi basit, kolay gibi görünen fakat zaman alıcı işlemlerle vakit kaybetmektedir. Hemşirelik bilgi ve becerisi gerektirmeyen görevlerin hemşirelikte yapay zeka teknolojileri ile temellenen hemşire robotlar tarafından yapılması hemşirelerin üzerindeki iş

yükünü azaltacak ve kaliteli hasta bakımıyla hasta bakım hizmetlerinin iyileşmesi ve gelişmesine katkı sağlayacaktır. Yapay zekâ teknolojisi, hemşirelerin hemşirelik uygulamalarını ve hasta bakım becerilerini iyileştirmesi/geliştirmesi için daha çok zaman ayırmasına, kişisel yeteneklerini, becerilerini ilerletmesine, tekrarlı iş ve işlemlerin kolaylaştırılmasına, hemşirelerin iş yükü ve mevcut sorumluklarının azaltılmasına, hastalarına kanıt temelli kişiselleştirilmiş/bireye özgü kaliteli sağlık bakımı vermesine olanak sağlamaktadır. Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ teknolojisi hemşireler için farkındalık oluşturulması, öğrenilmesi gerekli yeni bir alandır. Profesyonelliği temel alan hemşirelik mesleğinin, yapay zekâ uygulamalarının farkında olarak etkin bir şekilde kullanması gerektiği mevcut yeniliklere uyum sağlamanın hemşirelik mesleğinin gelişmesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Hemşire yöneticiler, hemşire eğitimciler ve hemşireler, yapay zeka teknoloji uygulamalarının ve hemşire robotların hemşirelik mesleğinde kullanımının artması için kişisel gelişimlerini sağlamalı ve rol model olmalıdırlar (Clipper, et.al., 2018).

Hemşirelik Mesleğinde Yapay Zeka

Bilgi ve beceri aşamalarından oluşan teknoloji mevcut ve yeni üretilen ürünlerin daha kaliteli, nitelikli ve ekonomik olmasına katkı sunmaktadır. Bu nedenle teknoloji ve teknolojik gelişmeler insanlar için bir gereksinim olup, çalışma alanlarının vazgeçilmez unsurlardır.

Tüm alanlar için önemli olan teknoloji ve teknolojik gelişmeler sağlık sektörünü de ilgilendiren önemli bir konudur. Teknoloji ile donatılmış yeni yapay zeka ürünlerinin sektörel kullanımı sağlık alanını da etkilemiş ve sağlık sektöründe bu uygulamaları benimsemeye ve kullanılmaya başlamıştır.

Yapay zekaya analiz etme ve öğrenme becerilerinin eklenmesi ile birlikte sağlık uygulamalarının mevcut süreleri kısalmış olarak, verimli bir şekilde ve daha düşük maliyetle gerçekleştirilebilmesi sağlanacaktır. Hemşirelik mesleği için yeni bir oluşum olan robot teknolojileri ve yapay zeka gün geçtikçe sağlık sisteminin vazgeçilmez bir unsuru haline gelmektedir(Büyükgoze, 2019; Thuemmler&Bai, 2017)

Hemşirelik Mesleğinde Yapay Zeka Teknolojilerinin Yararları/Avantajları

Sağlık bakım hizmetlerinde aktif çalışan hemşire sayısının hemşire alımlarına rağmen dünya genelinde yeterli sayıda olmadığı bilinmektedir (Bacaksız & ark., 2020)Yapay zeka teknolojilerinin sağlık alanında kullanılması sağlık sektörüne

bambaşka bir boyut kazandırmıştır(Akalın ve Veranyurt, 2020). Robotların sisteme dahil edilmesi ile hemşirelerin sorumlu olduğu hasta sayısı azalacağından hemşirelerin iş yükünde de belirgin bir azalma olacaktır(Gonzalez-Jimenez, 2018). Sağlık sektöründe yapay zeka teknolojilerinin kullanılması basit olarak algılanan fakat zaman alan dijital ortama hasta verilerinin kaydı/işlenmesi, rutin tetkik-gözlem işlemlerinin incelenmesi, yaşam bulgularının ölçülmesi ve değerlerin analizi gibi işlemlerin sürelerinin kısaltılmasını ve doğru olarak yapılmasını sağlamaktadır (Davies, 2016; Clancy, 2020). Bu durum hemşirelerin hastalarına daha fazla zaman ayırmalarına ve hastalarına bütüncül bir yaklaşım ile daha kaliteli sağlık bakım hizmeti vermelerine olanak sağlarken, temeli insan olan hemşirelik mesleğini de geliştirmektedir. Hemşireler hastaya bakım verirken zaman zaman fiziksel kuvvet isteyen uygulamaları kullanmaktadır. Bu uygulamalar sırasında fiziksel yaralanmalar gelişebilmekte ve kas-iskelet sistemi hastalıkları oluşabilmektedir. Robot teknolojileri; hemşireleri bedensel/fiziksel olarak zorlayan süreçlerin/görevlerin azaltılması ve oluşma riski yüksek fiziksel yaralanmaların önlenmesi ve önüne geçilmesinde iyi bir seçenektir(Saadatzi&, et al., 2020). Hemşirelik bakımına ayrılan zamanın uzaması planlanmış sağlık bakım hizmetlerinde beklenen sonuçların olumlu olmasına olanak sağlayacaktır. Böylece hasta memnuniyeti de artmış olacaktır. Hasta memnuniyetinin artması beraberinde çalışan memnuniyetini getirecektir. Hemşirelerin yapay zeka teknolojilerini etkin şekilde kullanabilmesi ile insan kaynağı planlanması yapılarak, mevcut insan kaynağının verimli bir şekilde kullanılması sağlanacaktır (Duque, et.al., 2008). Hemşirelerin mevcut görev ve sorumlulukları haricinde tamamlayıcı sorumlulukları da vardır. Bu sorumluluklardan arasında yapay zeka teknolojilerinin sağlık alanında bilinçli kullanılması da yer almaktadır(Utku, 2018). Sağlık alanında bilinçli kullanılan yapay zeka teknolojileri, hemşirelerin hemşirelik uygulamalarını holistik bir yaklaşımla ayrıntılı bir şekilde planlamasını yapabilecekleridir(Aslan & Subaşı, 2022). Bu durum sağlık bakım hizmetlerinin daha detaylı bir şekilde sunulmasını sağlarken hemşirelerinde çalışma koşullarını iyileştirecektir. Sağlık bakım hizmetlerinde kayıt tutma işlemlerinde kullanılan kırtasiye malzemelerinin azaltılması, zaman alan işlemlerin süresinin yapay zeka teknolojisi ile kısaltılması sağlık personelinin daha az fakat verimli çalışmasına olanak sağlayacağından maliyetlerde de düşüş gözlemlenecektir.

Kişiyi özel sağlık bakım hizmetlerinin planlanması ve uygulanmasında hemşireler her hasta için bireysel değerlendirme, eleştirel düşünme konusunda rutinleştirdiği iş ve işlemleri kontrol edilebilir şekilde robotlara verebileceklerdir. Bu durum hemşirelerin daha kompleks uygulamalara daha fazla zaman ayırmasını sağlayarak sağlık bakım hizmetlerinin kalitesini artıracaktır. (Topaz, et.al., 2021).

Bu nedenle sağlık kurumlarının teknoloji kullanımını destelemesi ve yaygınlaştırması oldukça önemlidir. (Locsin, 2016). Sağlık alanında yapay zeka teknolojinin kullanılması ile çalışma şartlarında düzenlemeye gidilecek, daha verimli çalışma koşulları oluşacak, veriler e-kayıt şeklinde tutulacaktır (Ebright, et.al., 2003). Bu durum refah ortamını sağlayarak hastalara bütüncül yaklaşımla bakım verilmesi hususunda daha etkili işlerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır (Von Gerich,et.al., 2022).

Yapay Zeka Çağında Hemşirelik Yönetimi

Yapay zeka teknolojileri ile hasta yatış sayısı, yatak doluluk oranı, hastanın yeniden yatış yapma olasılığı gibi verilere ulaşılabilir. Bu verileri değerlendiren yönetici hemşireler hasta bakım sürecinde değişikliğe giderek hemşirelik bakım hizmetlerinin kalitesini artırabilir. Hemşirelik bakım hizmeti sürecinde yapay zekanın kullanılması eleştirel düşünen ve karar veren hemşirelerin destekleyici sorumluluklarının azalmasına katkı sağlamaktadır. Nüfusta artış olması, sağlık bakım hizmetlerinin maliyeti, sağlık bakım hizmetlerine herkesin eşit olarak ulaşmaması gibi nedenler sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde yönetilmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu durum da etkin sağlık hizmeti düşük maliyetle, az insan gücü ile verilebilir mi? sorusu ile karşı karşıya kaldığımız günümüz şartlarında sağlıkta yapay zeka teknolojilerinin kullanılması ile bu sorun çözülme aşamasına gelmiştir (Poole, et.al.,1998). Yapay zeka teknolojileri hatalı ve kayıp veri olasılığını azalttığından hasta ile ilgili verilerin işlenmesinde önemli bir kaynak oluşturmuştur (Risling, 2017). Ayrıca sağlık alanında yapay zeka teknolojilerinin kullanılması ile veri analizleri yapılabilmekte ve ileriye dönük insan gücü planlaması kolaylaşmaktadır. İnsan gücü planlamasında yönetici hemşireler, mevcut çalışan hemşirelerin güçlü ve zayıf oldukları alanları bilmeli, sahip olduğu yetenekleri değerlendirmeli ve tüm bu özelliklere dikkat ederek klinik görevlendirmesi yapmalıdır (Sapci & Sapci, 2020). Birim özelinde bir planlama yapılabilmesi için ameliyathane, acil servis, yoğun bakım vb. yoğun birimlere başvuru sayısının bilinmesi gerekmektedir. (Santoni de Sio &Van Wynsberghe, 2016). Hemşirelerin yeteneklerine uygun birimlerde çalışması başvuru ne kadar fazla olursa olsun nitelikli sağlık bakım hizmetinin verilmesine, yeteneklerine uygun sorumluluk ve görev almalarına katkı sağlayacaktır (Sapci ve Sapci, 2020). Hemşirelerin de yapay zekaya devredemeyeceği sorumlulukları vardır. Bunlar eleştirel düşünme ve kritik karar vermedir. Bu sorumlulukları dışında kalan destekleyici sorumluluklarda yapay zekadan faydalanmaları iş yükünün hafifletmesini ve çalışma şartlarının azda olsa kolaylaşmasını sağlayacaktır. Yönetici po-

zisyonda görev yapan hemşireler hemşirelikte yapay zeka teknolojilerinin kullanılması konusunda farkındalığı artırmak için eğitimler düzenleyerek çalışan meslektaşlarını desteklemelidir.

Yapay Zeka Çağı ve Hemşirelik Eğitimi

Hemşirelik eğitiminde hemşirelik süreci ve klinik uygulama becerisi birlikte kazandırılmaktadır (Grosan & Abraham, 2011). Hemşirelik sürecinde hemşire adaylarına tanı koyma, planlama yapma, planı uygulama ve değerlendirme becerileri öğretilirken, klinik uygulama sürecinde ise hasta hasta bakım sürecine yönelik beceriler kazandırılmaktadır. Kaku(2018), yaptığı çalışmada uygulama esnasında personelin yetersiz olduğu, öğrencilerin süreç yönetiminin yeterince yapılamadığı, hemşirelik eğitiminde uygulamanın gerçekliği ve geleceği anlatılırken, hemşirelikte kullanılan yapay zeka teknolojileri, dijital teknolojiler ve hemşire robotlar ile ilgili yeterince bilgilendirmenin yapılmadığı ifade edilmektedir. Başka bir çalışmada ise yapay zeka teknolojisi kullanılarak bilgisayarda geliştirilmiş olan sanal hasta uygulaması ile hemşirelik öğrencilerinin iletişim becerilerinin gelişmesine katkı sağladığı ifade edilmektedir (Kış, 2019). Hemşirelikte yapay zeka teknolojisinden faydalanılarak geliştirilen oyun veya uygulamaların hemşirelerin mesleki becerisine katkı sağlayacağı ve hemşirelik eğitimini destekleyeceği ifade edilmektedir. Yapay zeka teknolojilerine yönelik tıp ve sağlık alanında yeterli çalışmanın olmadığı görülmektedir (Kadri, et.al., 2019). Hemşirelik alanı dahil olmak üzere sağlık sektörünün tüm alanlarında yapay zeka teknolojilerine yönelik çalışmaların yapılması ve bu teknolojilerin hemşirelik eğitimi başta olmak üzere diğer alanlardaki eğitimlere katkısını gösteren çalışmaların artırılmasına ihtiyaç olduğu ifade edilmektedir.

Yapay Zeka Çağında Hemşirelik Bakımı

Hemşireler sağlık hizmetlerinin verilmesinde sağlık kurumlarında önemli bir yere sahiptir. Mesleki gelişim için değişimi hızla kabul eden meslek profesyonellerinden biri olan hemşireler karşı karşıya kaldığı her duruma etkili çözüm bulabilir. Bu çözüm arayışlarında teknolojiden de fazlasıyla yararlanırlar. Değişime ve gelişime açık olan hemşireler günümüz teknolojilerini takip ederek hasta bakımı ve güvenliği gibi konularda yapay zeka uygulamalarını kullanabilir ve yapay zeka uygulamalarını öğrenmek için zaman ayırırlar (Carroll, 2018). Hemşire robotlar, görevleri önceden programlanan, programlamada yapay zekadan yararlanılan elektromekanik cihazlardır (Lynn, 2019). İnsana özgü yetenekler; algılama, programlanabilme gibi özelliklere sahip olmaları sebebiyle hemşire robotlara verilmiştir. Robot hemşireler hasta bakım sürecinde yer almakta ve hasta bakımı için aşağıda yer alan işlemleri gerçekleştirebilmektedir. Bu işlemler;

- ✓ Hastalara emosyonel/duygusal destek olma
- ✓ Hastalara refakat etme/İzleme
- ✓ Hijyen uygulamaları (Giydirme, banyo vb.)
- ✓ Fizyolojik ölçümler (Yaşam bulguları vb.)
- ✓ İnvaziv girişimler (damar yolu bulma ve açma vb.)
- ✓ Hasta taşımadır.

Hemşire robotlar evde tek yaşayan veya yaşlı bakım merkezlerinde kimsesi olmayan hastalar için refakatçi olabilir. Refakatçilerin yerine getirmesi gereken sorumlulukları yerine getirebilir. Ayrıca hasta yakını ile temassız iletişim sağlayabilir (Carroll, 2018).

Sağlık alanında mevcut olan yapay zeka teknolojisi ile üretilmiş robotlar ve görevleri aşağıda yer almaktadır (Çoban ve ark., 2022, Pepito & Locsin, 2018);

- Cerrahi Robot Da Vinci 2000 yılında ameliyatlarda kullanılmak ameliyatları kolaylaştırmak amacıyla üretilmiştir.

- Robot Paro, 2004 yılında otizmli çocuklar, engelliler, yaşlılar gibi özel gereksinimi ve bakım ihtiyacı olan bireylere emosyonel/duygusal destek ve rahatlık sağlamak amacıyla üretilmiştir.

- Robot Nao, 2006 yılında yaşlı hastaları ve çocukları motive ve rehabilite etmek amacıyla üretilmiştir.

- Robotik Reçete Dağıtım Sistemleri, 2006 yılında güvenli ilaç dağıtımını sağlamak amacıyla üretilmiştir.

- RIBA, 2009 yılında hasta kaldırma/taşıma işlemi uygulamak için üretilmiştir.

- Robot Cody, 2010 yılında yatak bonyosu gibi hijyen uygulamalarını yapmak için üretilmiştir.

- Robot Veebot, 2010 yılında doğru damar yolu seçimi gibi invaziv girişimleri kolaylaştırmak için üretilmiştir.

- Robot Swisslog, 2013 yılında malzeme, ilaç, örnek taşıma için üretilmiştir.

- Robot Pepper, 2014 yılında otizmli çocuklar, engelliler, yaşlılar gibi özel gereksinimi ve bakıma ihtiyacı olan bireylere emosyonel destek ve sosyal etkileşimi sağlamak için üretilmiştir.

- Robot RIVA, 2015 yılında güvenli ilaç uygulamalarını (doğru doz vb.) sağlamak için üretilmiştir.

- Robot Jibo, 2015 yılında hastalara emosyonel/duygusal destek sağlamak amacıyla üretilmiştir.

- Robot Buddy, 2015 yılında yaşlı bireyler ve aileleri için yardım robotu olarak üretilmiştir. Yaşlı birey ve ailelerini sosyal etkileşim ve güvenlik gibi konularda desteklemektedir.

- Robot Robear, 2015 yılında RIBA ve RIBA-II gibi hasta kaldırma ve taşıma için üretilmiştir.

- TUG Robotları, 2015 yılında taşıma/nakliye ve teslimat yapmak için üretilmiştir.

- Lynx, 2015 yılında otonom akıllı araçlar ve malzeme taşıma işlemi için üretilmiştir.

- Robot Sophia, 2016 yılında ses tanıma ve görme yetenekleriyle sağlık, eğitim vb. birçok alanda kullanılmak amacıyla üretilmiştir.

- Robot Cira-03, 2020 yılında pandemi yönetiminde kan alma, koronavirüs testi, EKG çekme, röntgen çekme ve yapılan testlerin sonuçlarını ekranda gösterme amacıyla üretilmiştir.

- Robot Grace, 2020 yılında, yaşlı ya da izole olmuş hastalar ile iletişim kurabilmek ve vital parametrelerin ölçümünü yapabilmek amacıyla üretilmiştir.

Türkiye’de yapay zeka teknolojisi temelli üretilen ve patentleri alınan uygulamalar aşağıda yer almaktadır.(Akalın ve Veranyurt, 2020):

- 2018 yılında akıllı hasta yatağı sistemi ve yöntemi,

- 2018 yılında üretilen hasta izleme sistemi ve yöntemi, kol bilekliği aracılığıyla uygulanmaktadır. Hasta bireyin bulguları, kol bilekliği aracılığıyla normal değerlerle karşılaştırılmakta ve saptanan anormal bulgular otomatik olarak gösterilmektedir.

- 2019 yılında arttırılmış gerçeklik teknolojisine sahip olan pediatrik acil müdahale eğitim sistemi üç boyutu olan medikal maket ile entegre edilmiştir.

- 2019 yılında programlanabilen, yapay zekalı, robotik tabanlı, görme fonksiyonlu cihaz; kan tüpü seçmek ve hazırlamak gibi işlemlerin yapılmasına yönelik üretilmiştir.

- 2020 yılında Türkiye’de üretilen ilk robot hemşire Robot Atacan’dır. Hastaya ilaç, yemek, taşıyabilir ve hasta bilgilendirmesi yapar.
- 2020 yılında yapay zeka ile basınç yaralanmalarının tespit sistemi ve yönetimi,
- 2021 yılında yapay zeka tabanlı triyaj/hasta seçme sistemi ve çalışma yöntemi.

Yapay Zekâ Teknolojilerini ve Geliştirilen Robot Hemşirelerin Hemşirelik Mesleğinde Kullanıldığı Alanlar

Hemşirelik bakım hizmetlerinde kalitenin artması ve hasta güvenliğinin sağlanması için geçmişten günümüze pek çok teknolojik uygulama geliştirilmiştir. Bu uygulamaları elektronik hasta sağlık kayıtları, mobil sağlık hizmetleri, uzaktan hasta izlemi ve tele sağlık uygulamaları şeklinde saymak mümkündür (Carrol, 2018). Tele yoğun bakım ünitesi, uzaktan sağlık bilgi teknolojileri ile sağlık çalışanlarının sürekli desteklendiği ve sağlık çalışanlarına hasta bakımı ve yönetimi ile ilgili önerilerin verildiği üniteler olarak tanımlanmaktadır (Davis & Olff,2015). Sağlık bakım hizmetlerinde yapay zeka uygulamalarının ve teknolojik gelişmeler ile beraber uygulanmasıyla mortalite oranının düşmesi, yoğun bakım ünitelerinde kalma süresinin azalması, kanıt temelli uygulamalara olan uyumun artması, ilaç yönetiminin kolaylaşması, sistemlerde yer alan kamera ve alarmlar aracılığıyla hasta takibinin kolaylaşması, düşme riskinin azalması, ekstübasyon riskinin azalması beklenmektedir (Khunlertkit & Carayon, 2013).

Yoğun bakımlarda sık görülen komplikasyonlardan biri sepsisdir. Sepsis hastalarda mortalite ve morbiditeye sebep olduğundan erken evrede tanınması, tedavisinin başlatılması önemlidir (Desautels & et.al., 2016). Günümüzde klinik düzeyde sepsisi tanımak için SIRS, SAPS II ve SOFA skorları kullanılmaktadır. Fakat bu skorların erken evrede sepsisi yakalama oranları düşüktür (Desautels & et.al., 2016). Yapılan bir çalışmada geliştirilen yapay zeka yöntemi ile sepsis oluşmadan 12 saat önceki değerlere göre laboratuvar verileri olmadan erken tanı koyulabilmektedir (Nemati, et.al.,2018). Yoğun bakımda en sık uygulanan girişimlerden biri de solunum desteğine ihtiyaç duyan hastaların mekanik ventilatöre bağlanmasıdır. Hastaların klinik seyrine göre mekanik ventilatörden ayrılacağı zamanın doğru tespit edilmesi hastalar için oldukça önemli bir konudur. Hastanın erken ekstübe edilmesi veya ihtiyaç duyulandan fazla süre ventile edilmesi mortalite oranını artıran bir durumdur. Yapay zeka teknolojileri ile hasta bireyden elde edilen veriler bireyselleştirilerek ekstübasyon için uygun zaman tayini yapılabilir. Klinik düzeyde bir araştırmada yapay zeka teknolojisinin klinik rutin işlerin uygulanmasında kolaylık sağladığı tespit edilmiştir (Yu, et.al.,2019).

Yoğun bakımda tedavi gören hastalar ve bakım verilen yerin özellikleri hakkında verilerin toplanmasında, kameralar, giyilebilir sensörler, ses sensörleri ve ışık sensörleri kullanılabilir (Davoudi, et.al. 2019) ve elde edilen veriler ışığında hastalarda meydana gelen ufak değişimler dahi fark edilebilir. Ayrıca deliryum gibi vakaların daha kolay tespit edilebilir. Giydirilebilir cihazlar ile özellikle yoğun bakım gibi immobil hasta oranı yüksek birimlerde gelişmesi olası bir durum olan basınç yaralarının önüne geçilebilir (Pickham, et.al.2018).

Hemşirelik Mesleğinde Yapay Zeka Teknolojilerinin Olumsuz Yönleri/Zararları

Yapay zeka teknolojileri, hemşirelik alanına çeşitli yenilikler getirmiş olsa da alan da yapay zeka uygulamaları konusunda bazı olumsuzlukların ve eksikliklerin olduğu ifade edilmektedir. Bazı kesimler tarafından makineleşme süreci olarak ifade edilen yapay zeka teknolojilerinin yıllardır uygulanan uygulamaları ve dengeleri değiştireceği ifade edilmektedir (Gündüz ve ark., 2023). İnsanı odağa koyan hemşirelik mesleğinde yapay zeka teknolojilerinin kullanılması diğer bir ifade ile makineleşme süreci (Del Blanco, et.al., 2017), başka bir tanım ile mesleğe kazandırılan teknolojik boyutun; merhamet, empati gibi insani değerleri ortadan kaldıracığı, makinaların duygusu olmadığından insanı anlayamayacağı, makinalara merhamet, empati gibi insana ait özelliklerin aktarımının zor olduğu kanaati mevcut olduğundan tartışmalara sebebiyet vermiştir. Bu konuda duyulan diğer önemli bir kaygı ise teknoloji ve yapay zeka kullanımı ile insana olan ihtiyacın azalması sonucu doğabilecek işsizlik sorunudur. Bu nedenle insanlar yapay zeka teknolojisine karşıt bir yaklaşım sergileyebilmektedir(Locsin, 2017). Yapay zeka teknolojileri konusunda sahip olunan önyargılar sebebiyle yapay zeka temelli uygulamalara direnç gösterilmekte ve eğitimler yeterli ilgi duyulmamaktadır. (Bozkurt &Hoşgör, 2023). Mevcut bu sebepler ve duyulan kaygılar nedeniyle hemşireler yapay zeka teknolojisi kullanımında eksik bilgiye sahiptir (Utku, 2018).

Sonuç

Gelişen teknoloji ile birlikte yapay zeka uygulamalarının hayatımıza girmesi ile birçok meslek alanı bu uygulamalardan yararlanmaya başlamıştır. Uygulamalardan yararlanan alanlar içerisinde sağlık alanı da yer almaktadır.. Sağlık alanında hemşireler sağlık bakım hizmetlerinin temelini oluşturmaktadır. Hemşireliğin değişime ve gelişime açık bir meslek olması yapay zeka uygulamalarına uyum sağlamayı kolaylaştırırken bazı alanlarda ise kaygıların oluşmasına sebebiyet vermiştir. Yapay zeka uygulamalarının hemşirelik mesleğine entegre edil-

mesi ile yeni nesil hemşirelik anlayışı ortaya çıkmıştır. Hemşirelerin ana görevinin sağlık bakım hizmetleri sunma olduğu düşünüldüğünde görevi dışında hemşireye ekstra yük getiren, iş gücü kaybına, zaman kaybına sebebiyet veren sorumluluklar yapay zeka teknolojilerine devredilebilir. Devredilebilecek işler, evrak işlemleri, kayıt işlemleri gibi kompleks olmayan, eleştirel düşünme, kritik karar verme süreci gerektirmeyen işlerdir. Bu işlerin yapay zeka teknolojilerine devredilmesi hemşirelerin ağır olan iş yükünde de hafifleme sağlayacaktır. Bu nedenle hemşire adayları ve mevcut hemşireler yapay zeka teknolojilerinin sağlık alanında kullanımı konusunda eğitim almalı, henüz mezun olmamış hemşire adayları için eğitim-öğretim sürecinde müfredatlar da güncellemeler yapılmalıdır. Böylece yapay zeka teknolojilerine hakim ve kullanabilen hemşirelerin sahada görev alması sağlanarak yenilikçi ve etkili sağlık bakım hizmetleri verilmesi ile hasta bakım kalitesi ve memnuniyetinde artmalar görülecektir.

KAYNAKLAR

- Ahuja, A.S. (2019). The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician. *PeerJ*, 7, e7702. doi: 10.7717/peerj.7702
- Akalın, B. ve Veranyurt, Ü. (2020). Sağlıkta dijitalleşme ve yapay zeka. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 2(2), 131-41.
- Aslan, F. ve Subaşı, A. (2022). Hemşirelik eğitimi ve hemşirelik süreci perspektifinden yapay zeka teknolojilerine farklı bir bakış. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*.4(3), 153-158. doi: 10.48071/sbuhemsirelik.1109187
- Bacaksız, F.E., Yılmaz, M., Ezizi, K., ve Alan, H. Sağlık hizmetlerinde robotları yönetmek. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 2020; 3(7):458-465. <https://dx.doi.org/10.5222/SHYD.2020.59455>
- Bozkurt, Ş.A. ve Hoşgör, H. (2023). Sağlıkta yapay zeka ve robotlar hakkında kimler ne düşünüyor? Kuşaklar üzerine bir araştırma. *Sosyal Bilimler Araştırma Dergisi*, 12(1), 13-25
- Büyükgöze S. Sağlık 4.0’da giyilebilir teknolojilerden sensör yamalar üzerine bir inceleme. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2019; 0(17): 1239 - 1247. 10.31590/ejosat.658020
- Carroll, W. (2018). Artificial intelligence, nurses and the quadruple aim. *Online Journal of Nursing Informatics*, 22(2), 136-148.
- Clancy, T.R. (2020). Artificial intelligence and nursing: The future is now. *Journal of Nursing Administration*, 50(3), 125-127. doi: 10.1097/NNA.0000000000000855
- Clipper, B., Batcheller, J., Thomaz, A.L., & Rozga, A. (2018). Artificial intelligence and robotics: A nurse leader’s primer. *Nurse Leader*. 16(8), 379-384. doi: 10.1016/j.mnl.2018.07.015
- Çoban, N., Eryiğit, T., Dülcek, S., Beydağ, D. ve Ortabağ, T. (2022). Hemşirelik mesleğinde yapay zeka ve robot teknolojilerinin yeri. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 378-385.
- Davies, N. (2016). Can robots handle your healthcare? *Journal of Engineering Technology*, 11(9), 58-61. doi: 10.1049/et.2016.0907
- Davis TM and Olff C. Tele-ICU Today: Connecting care through innovation. *Nursing 2018 critical care*, 2015;10(5):15-8.
- Del Blanco, Á., Torrente, J., Fernández-Manjón, B., Ruiz, P., & Giner, M. (2017). Using a videogame to facilitate nursing and medical students’ first visit to the operating theatre. A randomized controlled trial. *Nurse Education Today*, 55, 45-53. doi: 10.1016/j.nedt.2017.04.026

- Desautels T, Calvert J, Hoffman J, Jay M, Kerem Y, Shieh L et al. Prediction of sepsis in the intensive care unit with minimal electronic health record data: A machine learning approach. *JMIR Med Inform.* 2016 Sep 30;4(3):e28. doi: 10.2196/medinform.5909. PMID: 27694098; PMCID: PMC5065680.
- Duque, G., Fung, S., Mallet, L., Posel, N., & Fleiszer, D. (2008). Learning while having fun: The use of video gaming to teach geriatric house calls to medical students. *J Am Geriatr Soc*, 56(7), 1328-1332. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01759.x
- Ebright, P.R., Patterson, E.S., Chalko, B.A., & Render, M.L. (2003). Understanding the complexity of registered nurse work in acute care settings. *The Journal of Nursing Administration*, 33(12), 630-638. doi: 10.1097/00005110-200312000-00004
- Gonzalez-Jimenez, H. Taking the fiction out of science fiction:(self-aware) Robots and what they mean for society, retailers and marketers. *Futures*, 2018;98:49-56. <https://doi.org/10.1016/j.futures.2018.01.004>
- Grosan, C., & Abraham, A. (Ed.). (2011). *Intelligent systems*. Springer
- Gündüz Hoşgör, D., Güngördü, H. ve Hoşgör, H. (2023). Sağlık profesyonellerinin yapay zekaya ilişkin görüşleri: Metaforik bir araştırma. *Al Farabi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, 8(1), 71-87.
- Kadri, F., Baraoui, M., & Nouaouri, I. (2019). An LSTM-based deep learning approach with application to predicting hospital emergency department admissions. *International Conference on Industrial Engineering and Systems Management*. 15-18 December 2019. China.
- Kaku, M. (2018). *Geleceğin fiziği*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.
- Khunlertkit A, Carayon P. Contributions of tele-intensive care unit (Tele-ICU) technology to quality of care and patient safety. *J Crit Care*. 2013 Jun;28(3):315.e1-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.005. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23159139
- Kış, A. (2019). Eğitimde yapay zeka. 14. Uluslararası Eğitim Yönetimi Kongresi. 2-4 Mayıs 2009. Ankara.
- Lamphere, C. (2018). The dawn of a newish era: How AI, robotics, and everything in between shapes our world. *Journal of Online Searcher*, 42(4), 27-30.
- Locsin, R.C. (2017). The co-existence of technology and caring in the theory of technological competency as caring in nursing. *The Journal of Medical Investigation*, 64(1.2), 160-164. doi: 10.2152/jmi.64.160
- Locsin, R.C. (2016). Technological competency as caring in nursing: Co-creating moments in nursing occurring within the universal technological domain. *Journal of Theory Construction Testing*, 20(1), 5-11.

- Lynn, L.A. (2019). Artificial intelligence systems for complex decision-making in acute care medicine: A review. *Patient safety in Surgery*, 13(1), 1-8.
- McCarthy, J. (1956). What is artificial intelligence? Retrieved from: (23.08.2024): <http://jmc.stanford.edu/artificial-intelligence/what-is-ai/index.html>
- Nemati S, Holder A, Razmi F, Stanley MD, Clifford GD, Buchman TG. An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Apr;46(4):547-553. doi: 10.1097/CCM.0000000000002936. PMID: 29286945; PMCID: PMC5851825
- Pepito, J.A., & Locsin, R. (2018). Can nurses remain relevant in a technologically advanced future? *International Journal of Nursing Sciences* 6(1), 106-110. doi: 10.1016/j.ijnss.2023.08.17
- Pickham D, Berte N, Pihulic M, Valdez A, Mayer B, Desai M. Effect of a wearable patient sensor on care delivery for preventing pressure injuries in acutely ill adults: A pragmatic randomized clinical trial (LS-HAPI study). *Int J Nurs Stud.* 2018 Apr;80:12-19. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.12.012. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29331656
- Poole, D., Mackworth, A., & Goebel, R.G. (1998). Computational intelligence and knowledge. *Journal of Computational intelligence: A Logical Approach.* 1(1), 1-22.
- Risling, T. (2017). Educating the nurses of 2025: Technology trends of the next decade. *Journal of Nurse Education in Practice.* 22, 89-92. doi: 10.1016/j.nepr.2016.12.007
- Robert, N. (2019). How artificial intelligence is changing nursing. *Nursing Management*, 50(9), 30-39. doi: 10.1097/01.NUMA.0000578988.56622.21
- Saadatzi, M.N., Logsdon, M.C., Abubakar, S., Das, S., Jankoski, P., Mitchell, H., et al. Acceptability of using a robotic nursing assistant in health care environments: Experimental pilot study. *J Med Internet Res.* 2020 Nov 12;22(11):e17509. doi: 10.2196/17509. PMID: 33180024; PMCID: PMC7691087.
- Santoni de Sio, F., & Van Wynsberghe, A. (2016). When should we use care robots? The nature-of-activities approach. *Science and Engineering Ethics*, 22(6), 1745-1760. doi: 10.1007/s11948-015-9715-4
- Sapci, A.H., & Sapci, H.A. (2020). Artificial intelligence education and tools for medical and health informatics students: Systematic review. *JMIR Medical Education*, 6(1), e19285. doi: 10.2196/19285.
- Thuemmler C and Bai C (Eds.). *Health 4.0: How virtualization and big data are revolutionizing healthcare.* Cham Switzerland: Springer International Publishing, 2017; pp. 2168-2194

- Topaz, M., Koleck, T.A., Onorato, N., Smaldone, A., & Bakken, S. (2021). Nursing documentation of symptoms is associated with higher risk of emergency department visits and hospitalizations in homecare patients. *Nursing Outlook*, 69(3), 435–446. doi: 10.1016/j.outlook.2020.12.007
- Utku, K. (2018). Güvenli yapay zeka sistemleri için insan denetimli bir model geliştirilmesi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 6(1), 93-107. doi: 10.21923/jesd.394527
- Uzun, T. (2020). Yapay zeka ve sağlık uygulamaları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 3(1), 80-92.
- Von Gerich, H., Moen, H., Block, L.J., Chu, C.H., DeForest, H., Hobensack, M., ... Peltonenet, L.M. (2022). Artificial intelligence-based technologies in nursing: A scoping literature review of the evidence. *International Journal of Nursing Studies*, 127, 104153. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104153
- Yu C, Liu J, Zhao H. Inverse reinforcement learning for intelligent mechanical ventilation and sedative dosing in intensive care units. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Apr 9;19(Suppl 2):57. doi: 10.1186/s12911-019- 0763-6. PMID: 30961594; PMCID: PMC6454602.



BÖLÜM 12

Anne Sütü ve Emzirme

Gülfer Doğan Pekince¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye /ORCID ID: 0000-0001-8599-3897

Giriş

Anne ve bebek bağının kurulmasında önemli rol oynayan anne sütü, hem bebek sağlığı hem de büyüme gelişme için gerekli besinleri ve biyoaktif faktörleri içermesi nedeniyle çok yönlü bir besin olarak tüm gereksinimlerini tek başına karşılar (Pekşen ve Çınar, 2020). Anne sütüne eşdeğer hiçbir ideal besin yoktur. (Çakmak ve Demirel Dengi, 2019). Çalışmalar anne sütünün bebeklerin yaşam süresi ve kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğunu, erişkin dönem hastalıkları engellediğini göstermiştir (Gür, 2007).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), bebeklerin doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirilmeye başlanmasını ve ilk 6 ay boyunca yalnızca anne sütüyle beslenmesini, yani su dahil başka yiyecek veya sıvı verilmemesini önermektedir. DSÖ, bebeklerin talebi doğrultusunda bebeklerin istediği sıklıkta, gece gündüz emzirilmesini, biberon, emzik vb malzemeler kullanılmamasını önermektedir. DSÖ, çocukların 6 aylık olmasından sonra güvenli ve yeterli tamamlayıcı gıdaları yemeye başlamalarını ve iki yaşına kadar veya daha sonrası emzirmeye devam edilmesini önermektedir (Özilice ve Günay, 2018).

1. Laktasyon Fizyoloji

Psikolojik, hormonal ve nörolojik cevabın bileşimi, sonuç olarak laktasyonu oluşturur. Laktasyonun annenin duygu durumundan, emzirme sıklığından ve süresinden etkilendiği bilinen bir gerçektir. Laktasyonun başarılı olabilmesi için yenidoğanın anatomik yapısının iyi olmasının yanında yenidoğanın ve annenin sağlıklı olması, yeterli beslenmesi ve gelişmiş meme bezlerine sahip olması gerekir. Laktasyonun oluşabilmesi ve sürdürülebilmesi için gerekli olan üç faz bulunmaktadır. Bunlar mamogenez, laktogenez ve alveollerden meme başına sütün atılmasıdır (Eryılmaz, 2016).

1.1.Mamogenez: Meme bezlerinin işlevsel boyuta gelme sürecidir. Memelerde puberte ile başlayan değişiklikler, kadının gebelik ve laktasyon gibi dönemlerinde de görülmektedir Gebelikteki değişiklikler ise erken gebelikte karşımıza çıkmaktadır. Gebeliğin oluşması ile birlikte memelerde değişiklikler görülmektedir Gebelikle birlikte memelerde büyüme, areolada pigmentasyon değişikliği başlar. Memelerde artan kan akışı damarların daha belirgin hale gelmesine sebep olur. İlk trimester itibarıyla plasentadan salgılanan östrojen sayesinde süt kanal sistemi büyümeye başlar. Süt kanal sisteminin gelişmesine Growth hormon (GH), prolaktin, adrenal glikokortikoidler ve insülin de eşlik eder. Progesteron ise alveolleri süt sentezine hazırlar.

Östrojen bir yandan prolaktin hormonu salgılanmasını artırarak süt salgılanmasını desteklerken, diğer yandan progesteronla birlikte süt salgılanmasını engellemek için prolaktin antagonisti olarak etki eder. Human plasental laktojen hormon (HPL) ve prolaktin 2 trimesterde kolostromu uyararak kolostromun az miktarda da olsa üretilmesini sağlar (Eryılmaz, 2016).

1.2.Laktogenez: Memelerde süt üretiminin başlama ve sürdürülmesidir. Üç aşamada karşımıza çıkmaktadır (Eryılmaz, 2016).

1.2.1.Laktogenez I: Gebeliğin 12.haftası itibariyle başlar ve doğumdan sonraki 2-3 günlük süreyi kapsar. Bu aşamada memelerde süt sentezleyebilme yeteneği başlar (Taşkın, 2016). Kolostrum bu aşamada salgılanır (McKinney, at al 2013).

1.2.2.Laktogenez II: Doğumdan 2 ila 3 gün sonra başlar. Bu aşamada geçiş sütü salgılanır (McKinney, 2013).

Laktogenez I'de devrede olan hormonal kontrol sistemi bu aşamada da devam eder (Pekşen ve Çınar, 2020). Plasentanın doğumda ayrılması sonucu progesteron hormonu geri çekilirken süt üretimi teşvik edilir. Ancak bazı durumlar laktasyonu geciktirebilir. Bu durumlar; artık plasenta, maternal obezite, annelerde Tip I diyabettir (Taşkın, 2016).

1.2.3.Laktogenez III: Bu aşama doğumdan sonra 10. günde başlar (Taşkın, 2016). Bu aşamada olgun süt salgılanır (Both ve Frischknecht, 2008a). Otokrin kontrol sistemine geçiş söz konusudur (Pekşen ve Çınar, 2020). Otokrin kontrol için annenin bebeğini hem yeterli hem de etkin emzirmesi gerekmektedir (Taşkın, 2016).

1.3.Alveollerden meme başına sütün atılması:

Alveollerdeki sütün oksitosin hormonunun etkisiyle meme ucuna atılması ile sonuçlanan reflekse süt atılım refleksi denir. Bu refleksin olup olmadığını anlamak için belirtilerin gözlenmesi gerekmektedir. Dikkat edilmesi gereken belirtiler arasında; besleme saatine az kaldığı durumda anne memesinde iğnelenme ya da karıncalanma varlığı, yavaş ve kuvvetli emme durumu, emme sırasında bebekten yutma sesi duyulması, besleme süresince annede uterusda ağırlı kasılma ve loşia akışında artma, emzirme esnasında annenin susuzluk, uyku ve gevşemiş hissetmesi, emme esnasında süt akışının emzirilmeyen memeden de olmasıdır. Memelerden sütün atılabilmesi için areola ve meme başındaki duyu sinirlerinin uyarılması gerekmektedir. Bu uyarı oksitosin hormonunun teşvik edilmesinde etkilidir. Süt atılım refleksinin devamı için bebeğin sık emmesi ve memeleri tam boşaltması gerekmektedir (Eryılmaz, 2016).

2. Anne Sütü Özellikleri ve Önemi:

Anne sütü içeriğinde bebekte büyüme ve gelişmede ihtiyaç olan karbonhidrat, protein, yağlar, vitaminler, su ve mineraller mevcuttur (Güney ve Çınar, 2017).

Anne sütünde yer alan mikrobiyal topluluk sayesinde bağırsak mikrobiyomu şekillenmektedir. Prebiyotik olan anne sütündeki oligosakkaritler, probiyotiklerin büyümesine katkı sağlamaktadırlar. Anne sütünde bulunan kök hücrelerin organ gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (Pekşen ve Çınar, 2020).

Anne sütünün özellikleri salgılandığı döneme ve bebeğin fizyolojik ihtiyaçlarına göre göre özellikleri değişmektedir. Anne sütü annenin beslenmesinden etkilenmemekte ve bebeğin gereksinimlerine göre şekillenmektedir. Anne sütü emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengin iken, sonunda ise yağdan zengindir. Bebek prematüre ise anne sütünde uzun zincirli, çoklu doymamış yağ asitleri yüksek düzeydedir. Anne sütü doğumu izleyen süreçte sırayla kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olmak üzere değişkenlik göstermektedir (Öztürk ve Sevil, 2016).

Anne sütünün bileşimi 3 aşamada değişir.

Laktogenez I. Hamilelik sırasında başlar ve doğumdan sonraki ilk günlerde devam eder (McKinney, at al 2013). Bu sırada meme yüksek karoten içeriği nedeniyle görünümü sarımsı ila turuncu olan kolostrumu salgılar (Both ve Frischknecht, 2008a; Öztürk ve Sevil, 2016).

Kolostrum, Protein, mineral, vitamin, sodyum, magnezyum açısından olgun süte göre daha zengindir. Karbonhidrat, yağ, laktoz ve bazı vitaminler bakımından daha düşüktür. İmmünoglobulinler, özellikle de bebeğin gastrointestinal yolunun enfeksiyondan korunmasına yardımcı olan salgı IgA açısından zengindir. Kolostrum bağırsaklarda normal floranın oluşmasına yardımcı olmakta ve müshil etkisi ile mekonyum geçişini hızlandırmakta (McKinney, at al 2013) ve bu nedenle bilirubin atılımını sağlayarak yenidoğan sarılığıyla mücadele etmektedir. Daha az yağ ve karbonhidrat içerir. İçerdiği yüksek dozdaki K vitamini sayesinde hemorajik hastalıklardan korumaktadır (Both ve Frischknecht, 2008a; Öztürk ve Sevil, 2016). Enfeksiyon ve alerjiden koruyan antikorlar, akyuvarlar, sekretuar Ig A, laktoferrin, makrofajlar T ve B lenfositler gibi antienfektif etmenlerden zengindir (Öztürk ve Sevil, 2016).

Kolostrum çok az miktarda olmasına rağmen yeni doğmuş bir bebeğin ilk günlerde ihtiyaç duyduğu herşeyi sağlar (Both ve Frischknecht, 2008a). Yaşamın ilk 3 gününde anneye kolostrum dışında sıvı verilmesinin yaşamın ilk 6 ayında

ishal vakalarının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Royal College of Midwives, 2002).

Laktogenez II. Doğumdan 2 ila 3 gün sonra başlar, Geçiş sütü yani yavaş yavaş kolostrumdan olgun süte dönüşen süt, yaklaşık 10 gün içinde ortaya çıkar. Süt geldikçe süt miktarı hızla artar. İmmünoglobulinler ve proteinler azalırken, laktoz, yağ ve kalori artar. Vitamin içeriği olgun sütle hemen hemen aynıdır (Öztürk ve Sevil, 2016; Both ve Frischknecht, 2008a; Pekşen ve Çınar, 2020; McKinney, at al 2013).

Laktogenez III. Olgun süt, 10 ila 14. günden sonra salgılanan süttür. Olgun süt, laktogenez III sırasında geçiş sütünün yerini alır. Doğum sonrası onuncu günde annelerin yaklaşık %50'si olgun anne sütü üretmektedir. Olgun anne sütünün rengi çok büyük farklılıklar gösterebilir ve ayrıca yağ içeriği yalnızca kadından kadına değil aynı zamanda bir emzirme sırasında bile önemli ölçüde farklılık gösterebilir (Both ve Frischknecht, 2008a).

Olgun sütün kolostrum kadar kalın olmaması bazı anneleri sütlerinin bebekleri için yetmediğini düşünmelerine sebep olabilmektedir. Hemşireler annelere anne sütünün normal görünümünü açıklamalıdır. Olgun süt bebeğin ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli besinleri içerir, immünoglobulinleri ve diğer antibakteriyel bileşenleri sağlamaya devam eder (McKinney, at al 2013). Emzirmenin başlangıcında gelen ön süt olarak adlandırılan süt yağdan fakir laktozdan zengin sulu süttür ve bu süt dehidratasyonu ve hipoglisemiye önler. Emzirmenin sonuna doğru salgılanan ve yağdan zengin olan son süt çocukta doyumluk hissiye neden olarak memeyi bırakmasını sağlar (Öztürk ve Sevil, 2016).

Anne sütü içeriğinde su, protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineraller barındırır. Anne sütü içeriğinin %80'inden fazlası sudur ve vücut işlevlerini yerine getirebilmek için suya ihtiyaç duyar. Vücut ısını düzenleme, eklemlerin yağlanması, organların korunması bu işlevlerden bazılarıdır (Pekşen ve Çınar, 2020).

Yenidoğanlar deriden, böbreklerden ve bağırsaklardan kolayca su kaybettikleri için her gün yeterli miktarda sıvı almaları gerekir. Normal miadında doğan bir yenidoğanın yaşamının ilk 3 ila 5. günü boyunca yaklaşık 60 ila 100 ml/kg ihtiyacı vardır. Bu miktar yavaş yavaş günde 150 ila 175 ml/kg çıkarılmalıdır. Anne sütü sıvı ihtiyacını karşıladığı için ilave suya gerek yoktur (McKinney, at al 2013).

Proteinler bebeğin olgunlaşmamış böbrekleri için düşük çözünen madde yükü üretir. Bebekler anne sütündeki proteinin neredeyse tamamını kullanırlar. Anne

sütündeki amino asitlerin konsantrasyonu bebeğin ihtiyaçlarına ve bunları metabolize etme yeteneğine uygundur. Anne sütü, safra konjugasyonu ve beyin gelişimi için önemli olan taurin açısından zengindir (McKinney, at al 2013).

Anne sütündeki en önemli karbonhidrat olan laktoz, kalsiyumun emilimini artırır ve beyin gelişimi için enerji sağlar. Anne sütündeki diğer karbonhidratlar ise bağırsak asitliğini artırır ve patojenlerin büyümesini engeller (McKinney, at al 2013).

Yenidoğan enerjisinin yarısını anne sütünde %2 ila %4 gr aralığında bulunan yağlardan karşılar (Soğukpınar, 2011).

Anne sütündeki yağ miktarı beslenme günlerinde, beslenmeler arasında, aynı veya farklı günlerde değişiklik gösterir. Beslenmenin sonunda üretilen son sütte daha fazla yağ bulunur ve bu süt bebeğin kilo almasına yardımcı olur. Trigliseritler yağ içeriğinin çoğunluğunu oluşturur. Görme, beyin ve sinir sistemi gelişimi için önemli olan kolesterol ve esansiyel yağ asitleri de mevcuttur. Anne sütündeki yağ yeni doğanlar tarafından diğer sütlere göre daha kolay sindirilir (McKinney, at al 2013).

Anne sütünde A, E ve C vitaminleri yüksektir ancak D vitamini içeriği düşüktür. Özellikle güneşe maruz kalmayan emziren bebekler ve koyu tenli bebekler yetersiz D vitamini açısından risk altındadır. Vegan bir annenin bebeğinin B12 vitamini takviyesine ihtiyacı olabilir (McKinney, at al 2013).

Mineraller anne sütündeki demir mamadakinden daha düşük olmasına rağmen 5 kat daha fazla emilir ve emziren bebekler nadiren demir eksikliği yaşar. Sadece anne sütüyle beslenen miadında doğan bebek yaşamının ilk 6 ayı boyunca demir depolarını korur. Demir 6. ayın sonunda bebek ek gıdalara başladığında eklenir. Yenidoğan prematür ise demir takviyesine daha erken başlanmalıdır. Demir gibi kalsiyum da anne sütünde düşüktür ancak inek sütünden daha iyi emilir. 6 aydan küçük bebeklere florür takviyesi vermesine gerek yoktur. Ancak 6 ayın sonunda eğer su kaynakları yeterli florür içermiyorsa florür verilebilir (McKinney, at al 2013).

Anne sütü öyle değerli bir besindir ki yenidoğanın günlük gereksinimlerinin tümünü 6 ay boyunca karşılar ve hatta yaşamın ikinci yılında dahi bebeğin ihtiyacı olan günlük enerji miktarının %35'ni, protein ihtiyacının %55'ni, Vitamin A ihtiyacının %80'ini karşılamaktadır (Özilice ve Günay, 2018).

3.Emzirme

Emzirme davranışı insanlık tarihi kadar eskidir ve günümüze kadar devam etmiş bir uygulamadır. Anne sütünün antik çağlardan bu yana kutsal sayılması ve

bebeğin hayatta kalması için gerekliliğine olan inanç, bu uygulamanın devam etmesini sağlayan en büyük etkenlerdir (Balmumcu ve Doğan Pekince, 2023).

Emzirme, anne-bebek sağlığı ve duygusal yakınlığı olumlu etkileyen güvene dayalı bir beslenme şeklidir ve sağlıklı bir toplum oluşturmada kritik rol oynamaktadır (İrmak, 2016; Yeşilçiçek Çalık ve ark., 2017; Yenal ve ark., 2013).

Doğal bir süreç olan emzirme bebeğin doğumuyla birlikte başlamaktadır. Sürecin devam edebilmesi için bebeğin sık emzirilmesi ve anneyle ten tene teması önemlidir (Balmumcu ve Doğan Pekince, 2023).

Emzirme, anne ve bebek için maliyet etkin, sağlığı geliştirici ve hastalıkları önleyici bir aktivitedir (Akkoyun ve Taş Arslan, 2016) .

3.1.Başarılı emzirme için 10 adım

Dünya Sağlık Örgütü, doğum hizmeti veren ve yenidoğan bebeklere bakım sağlayan tüm tesislerde emzirmeyi koruma, teşvik etme ve desteklemeye ilişkin on ilkeye uyulması gerektiğini belirtmiştir. Bu ilkeler:

- 1a. Anne Sütü Yerine Geçen Ürünlerin Pazarlanmasına İlişkin Uluslararası Kurallar ve ilgili Dünya Sağlık Asamblesi kararlarına tam olarak uyulması.
- 1b. Personel ve ebeveynlere rutin olarak iletilen yazılı bir bebek beslenme politikasına sahip olunması.
- 1c. Sürekli izleme ve veri yönetimi sistemlerinin kurulması.
- 2. Emzirmeyi desteklemek için personelin yeterli bilgi, yeterlilik ve beceriye sahip olduğundan emin olunması.
- 3. Emzirmenin önemi ve yönetiminin hamile kadınlar ve aileleriyle tartışılması.
- 4. Annelerin doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede emzirmeye başlamalarının desteklenmesi ve ten temasının anında ve kesintisiz olmasının sağlanması.
- 5. Annelerin emzirmeye başlamalarının, emzirmeyi sürdürmelerinin ve yaygın zorluklarla başa çıkmalarının desteklenmesi.
- 6. Tıbbi olarak gerekli olmadıkça, emzirilen yenidoğanlara anne sütü dışında herhangi bir yiyecek veya sıvı verilmemesi.
- 7. Annelerin ve bebeklerinin birlikte kalabilmelerinin ve 24 saat aynı odada kalabilmelerinin sağlanması.
- 8. Annelerin, bebeklerinin beslenme ipuçlarını tanımalarının ve bunlara yanıt vermelerinin desteklenmesi.
- 9. Annelere biberon, emzik ve emziklerin kullanımı ve riskleri konusunda danışmanlık yapılması

➤ 10. Ebeveynlerin ve bebeklerinin sürekli destek ve bakıma zamanında erişebilmelerinin sağlanması için taburcu işlemlerinin koordine edilmesi (WHO, 2024)

3.2.Emzirmeye başlama, doğru emzirme tekniği

DSÖ, tüm annelerin doğumdan sonraki ilk bir saat içinde, mümkün olan en kısa sürede bebeklerini emzirmeye başlamalarını önermektedir. Doğumdan sonraki 1 saat içinde emzirmeye başlamanın, doğumdan sonraki 1 saatten daha uzun zaman dilimlerinde emzirmeye başlamaya kıyasla, yenidoğan ölüm riskini azalttığını ve bebek sağkalımını iyileştirdiğini belirtmektedir (WHO, 2023).

Emzirmenin başarılı olabilmesi, öncelikle annenin pozisyonunun rahatlığına bağlıdır. Anne eğilmemeli, bebek anneye yaklaştırılmalı ve annenin emzirme pozisyonu desteklenmelidir. Anne gerekli durumlarda memesini areolaya dokunmadan desteklemelidir (Örs ve Kars, 2019; Başlı ve Özsoy, 2021).

Bebeğin memeye doğru yerleştirilmesi için dört temel noktaya dikkat edilmelidir. Bu temel noktalar; bebeğin başının ve vücudunun aynı doğrultuda, düz bir hat üzerinde tutulması, bebeğin burnunun meme başı hizasına gelecek şekilde yüzünün memeye bakması, annenin bebeğini kendi vücuduna yaklaştırarak tutması, yenidoğanın baş ve omuzlarıyla birlikte poposundan da desteklenmesidir (Örs ve Kars, 2019; Başlı ve Özsoy, 2021; Dursun Altun, 2017).

3.3.Emzirme sıklığı ve süresi

Emzirme doğumdan sonra mümkünse hemen ilk yarım saat içinde başlamalı ve ilk bir saati geçmemelidir. Bebek altı aylık olana kadar sadece anne sütüyle beslenmeli, altı ay tamamlanınca emzirme ek gıda ile birlikte iki yaş ve üzeri devam etmelidir. Bebeğin her istediğinde emzirilmesi gerekmektedir. Mide kapasitesine bağlı olarak bebek büyüdükçe beslenme aralıkları azalacaktır. Beslenme sıklığı bebekten bebeğe değişmekle birlikte ortalama 2-3 saatte birdir ve yaklaşık her bir meme için 15-20 dakikadır (Hotun Şahin ve Acar, 2024).

3.4. Emzirmede anne ve bebeğin değerlendirilmesi

Emzirmede annenin gevşek ve rahat olması, annede sütün akması gibi sütün salgılandığını gösteren bulguların olması, annenin bebeği emin ve güvenli tutması, annenin bebekle göz teması kurması, annenin bebeğine çok dokunması, emzirmeden sonra memelerin yumuşak olması, meme uçlarının dik ve ileri uzamış olması, meme derisinin sağlıklı görünmesi, emzirme sırasında memelerin yuvarlak olması emzirmenin iyi gittiğini gösterir. Bebeğin vücudunun anneye yakın, memeye dönük, bebeğin başı ve vücudunun düz zeminde olması, çenenin memeye değiyor olması, bebeğin acıkınca memeye uzanması, bebeğin diliyle

memeyi keşfetmesi, bebeğin memede sakin ve uyanık olması, bebeğin ağzının açık ve geniş olması, alt dudaklarının dışa dönük olması, dilinin memenin etrafında kıvrılmış olması, yanakların yuvarlak olması, bebeğin ağzının üzerinde daha fazla areola görünmesi, arada dinlenerek yavaş ve derin emmesi, yutkunmanın duyulabilir ya da görülebilir olması emzirmenin iyi gittiğini gösterir (Başlı ve Özsoy, 2021).

3.5. Emzirme pozisyonları

Emzirmede en sık kullanılabilen pozisyonlar; klasik beşik tutuşu, çapraz beşik tutuşu, yan yatma pozisyonu ve koltuk altı pozisyonu (futbol tutuşu)'dur (ACOG, 2020).

➤ Klasik beşik tutuşu: Mümkün olduğunca dik oturma ve bebeğin anne kolunun kıvrımında tutulması. Bebeğin vücudunun anneye doğru dönmesi ve bebeğin karnının annenin karnının karşısında olması. Bebeğin başının anne dirseğinin kıvrımında desteklenmesi ve böylece bebeğin anne göğsünüze bakması.

➤ Çapraz beşik tutuşu: Bebeğin karnının anne karnına değecek şekilde anne ve bebeğin yaklaştırılması. Bebeğin, emzirmek için kullanılan memenin karşısındaki koldan tutulması ve desteklenmesi.

➤ Yan yatma pozisyonu: Annenin yan yatırılması ve bebeğin annenin yanına yerleştirilmesi. Annenin parmaklarının memenin altına yerleştirilmesi ve bebeğin meme ucuna rahat ulaşmasına yardımcı olmak için memenin kaldırılması. Altta kalan kolun üzerine yatılması ve sırtın yastıkla desteklenmesi. Bu pozisyon gece emzirmeleri ve sezaryenle doğum yapan kadınlar için idealdir.

➤ Koltuk altı pozisyonu (futbol tutuşu): Bebeğin bir futbol topu gibi annenin kolunun altına alınması. Bebeğin anne ile göz teması kurabilmesi için anne yanında, annenin bel hizasında tutulması. Bebeğin sırtının üst kolla desteklenmesi ve bebeğin başının meme ile aynı hizada tutulması (ACOG, 2020).

4.Emzirmenin Anne ve Bebek Açısından Yararları

Emzirme, hem anne hem de bebek sağlığı açısından oldukça faydalı bir eylem olarak görülmektedir. Anne sütüyle beslenmenin bebeğin genel sağlık durumuna etkisinin oldukça olumlu olduğu belirtilmektedir (Balmumcu ve Doğan Pekince, 2023).

4.1.Emzirmenin anne açısından yararları: Annenin uterus involüsyon sürecini kısaltarak doğum sonu kanamalarını azaltır. Laktasyonel amenoreye sebep olarak demir depolarının korunmasını sağlar. Kadınların kendilerine olan özgüvenlerinde artışa sebep olur. Meme, yumurtalık ve rahim kanseri olma riskini azaltır. Doğum kilolarının verilmesini kolaylaştırır. Anksiyete, stres ve yorgunluk

düzeyini azaltır. Bu eylem ile anne bebek arasında duygusal tatmin sağlanır. Tip 2 diyabet ve osteoporoz riskini azaltır. Anne-bebek bağlanmasına katkı sunar. Annelik rolüne bürünme aşamasına katkı sunar. Uygulama kolaylığı yanında ekonomik açıdan da aileye katkı sağlamaktadır (Eryılmaz, 2016; Topaloğlu Ören ve ark. 2023; Gölbaşı ve Koç, 2008; Bilgin ve Potur, 2010; Türkyılmaz, 2017).

Kalp damar sağlığı ve hipertansiyon üzerinde de olumlu etkisi vardır (Pekşen ve Çınar, 2020; Özkara ve ark., 2016; Ahmed ve Ouzzani, 2013).

Avcuoğlu ve arkadaşlarının 6-24 ay arasında çocuğu olan, 19-43 yaş grubunda 151 kadınla yaptığı çalışmada, annelerin doğum sonrası dönemde anne sütü verme sürelerinin beden kitle indeksini düşürmeye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Avcuoğlu ve ark., 2014).

4.2.Emzirmenin bebek açısından yararları: Anne sütündeki laktoz emzirme ile bebeğe geçerek bebeğin beyin gelişiminde rol alır, annenin bağışık olduğu bulaşıcı hastalıklara emzirme ile bebek de bağışık olur. Anne sütü ile bebekte immünolojik koruma sağlanarak bebekte menenjit, astım, gastrointestinal hastalıklar, üriner yol enfeksiyonları, apandisit, atopik egzama, Crohn hastalığı, otit, pnömoni daha az görülür. Bağırsak sorunları IgA, bakteriyel ve viral antikorlar sayesinde daha az görülür. Kabız, ishal gibi sindirim sorunları daha az yaşanır. Anne sütü bebeği Tip I diyabete ve çocukluk lenfomasına karşı korur. Emzirme ile bebek morbidite ve mortalitesi azalır, bebeğin diş ve çene gelişimine katkı sunar. Emzirme, anne bebek bağlanmasına katkıda bulunur. Konuşma üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Anne sütü sayesinde bebek ideal kiloda kalır, obez olma olasılığı daha düşüktür. Anne sütü alan bebeklerde çocukluk çağında kilolu olma sıklığında %15 azalma olduğu saptanmıştır. Özellikle, 13-25 hafta arası bir süre emzirilen bebeklerde %38; 26 haftadan uzun süre emzirilen bebeklerde ise obezite riskinin %51 azaldığı belirtilmektedir (Aktaş, 2017; Weng et al., 2012; Pekşen ve Çınar, 2020; McCrory and Layte, 2012; Eryılmaz, 2016; Topaloğlu Ören ve ark. 2023; Gölbaşı ve Koç, 2008; Bilgin ve Potur, 2010; Türkyılmaz, 2017; Yüksel ve Bal Yılmaz, 2021; Onbaşı ve ark., 2011; Güneş, 2017).

Emzirme, bebeğin anne sevgisi ve kokusunu alması, anne sıcaklığını hissetmesi için faydalıdır. Anne sütündeki ideal protein ve şeker oranı sayesinde bebeğin emzirme ile Tip 2 diyabete yakalanma riski azalmaktadır. Anne sütündeki mevcut mineral ve vitaminler bebeğin bilişsel gelişimini desteklemektedir. Anne sütünün içeriğindeki maddeler sayesinde bebek daha çabuk sakinleşmekte, ağrısı hafiflemekte, daha rahat ve çabuk uykuya dalmaktadır (Balmumcu ve Doğan Pekince, 2023).

5. Emzirme Problemleri ve Çözümü

Emziren annelerde zaman zaman emzirme ile ilgili problemler yaşanabilmektedir. Önemli olan bu problemlerin erken fark edilmesi, çözüme kavuşturulması ve emzirmeye ara vermeden emzirmenin erken sonlanmasının önlenmesidir. Ayrıca bu problemlerin giderilmesi hem anne hem bebek sağlığı açısından oldukça elzemdir. Bu problemler hemşirelerin annelere verdikleri eğitimle önlenebilmektedir (Eryılmaz, 2016).

Hemşireler, gebelik sürecinin başından itibaren anne adayları ile iletişim kurarak düzenli ve etkin bakım vermeli, emzirme konusunda kadınları bilgilendirerek farkındalık oluşturmali, emzirmeyi başlatmak ve sürdürmek için anneleri cesaretlendirmelidir (Işık ve Arça, 2019; Öcalan ve ark., 2024). Hemşireler tarafından bireye özgü ve eğitim düzeyine göre planlanarak verilen emzirme danışmanlığında bebeklerin anne sütü alma oranları olumlu etkilenmektedir (Işık ve Arça, 2019).

Emziren annelerin en çok yaşadığı sorunlar engorjman, tıkanmış süt kanalları, meme başı çatlağı, mastit ve meme apsesidir (Eryılmaz, 2016).

5.1. Engorjman: Patolojik engorjman, doğum sonrası başlangıçtaki gecikmeli bağlanma, seyrek emzirme veya emzirme süresinin sınırlı olması ile ilişkilidir. Genel engorjman memenin kendisi ile ve/veya areolayla sınırlı olabilir. Areolar kanlanmada meme ucu düzleşerek bebeğin bunu kavraması zorlaşır ve meme artık etkili bir şekilde boşaltılamaz Bu durum kanlanmayı şiddetlendirir. Bebek gergin memeyi artık iyi ememiyorsa, areolayı daha yumuşak ve kavramayı daha kolay hale getirmek için elle veya pompayla sağmak yararlı olabilir. Tercih edilen tedavi ise günün her saatinde sık sık emzirme, emzirmeden önce sıcak kompres ve sonrasında soğuk kompres, gerektiğinde ise emzirmeye uygun analjeziklerin kullanımını içerir. Lenfatik drenaj ve derin doku masajı da kullanılabilir (Both and Frischknecht, 2008b).

5.2. Tıkanmış süt kanalları: Bir veya daha fazla süt kanalı boşaltılmadan da lokal engorjman meydana gelir. Meme sıklıkla şiş ve hassastır. Engorjman çoğunlukla emzirmenin yanlış yönetimi nedeniyle gelişir. Ancak kısıtlayıcı giysiler veya bebek askısının memeye yaptığı baskı gibi diğer nedenler sütün akmasını engelleyebilir ve staza neden olabilir. Stres aynı zamanda durağanlığın gelişimini de teşvik edebilir. Tedavi yöntemi olarak da sık emzirmek veya memeyi boşaltmak için sütü sağmak gerekir (Both and Frischknecht, 2008a).

5.3. Meme başı çatlağı: Yenidoğanın kuvvetli emmesi ve meme başını ısırması, meme başında çatlaklara yol açabilmektedir (Taşkın, 2016).

Emzirme pozisyonunda yapılan hatalar, meme başının nemli bırakılması, meme başı kremlerinin reaksiyon göstermesi, bebeğin dilinde pamukçuk olması, bebeğin alt çenesinin aşırı küçük olması, bebekte mevcut egzama varlığı, içe çökük meme varlığı, emzirmenin düzensiz olması, meme pompası kullanılması gibi birçok durum da meme başı çatlağına sebep olmaktadır. Çatlağın yarattığı ağrı nedeniyle bebeğini emzirmek istemeyen annelerde süt kanalları boşaltılamadığı için süt üretimi azalabilmektedir (Eryılmaz, 2016).

Meme başı çatlağını önlemek ve gidermek için emzirme tekniğinin doğru olması önemlidir hemşireler bu konuda annelere danışmanlık vermelidir. Emzirme esnasında bebeğin iyi desteklenmesi baş vücut koordinasyonunun sağlanması önemlidir. Bebeğin memeyi doğru tuttuğundan emin olunmalıdır. Kremlerin beslenmeden hemen sonra verilmesi ve kuru ısı uygulaması etkilidir meme başında kabuk varlığında kabuk kaldırılmamalıdır. Emzirme daha az hassasiyeti olan memeden başlamalıdır (Eryılmaz, 2016).

Annenin memeyi yavaş yavaş çekmesi, bebek memeyi bırakmadan çekmeye çalışmaması gerekir (Taşkın, 2016).

Açık tenliler, primiparlar, meme başı çökük olanlar çatlaklara yatkındırlar. Çatlaklar genelde 1 haftanın sonunda ya da maksimum 10 gün içerisinde iyileşme gösterirler. Emzirme esnasında ağrı ifade eden annelerin memelerinin çatlak olup olmadığının anlaşılması için kontrol edilmesi gerekir (Taşkın, 2016).

5.4. Memenin monilial enfeksiyonu: Etken Kandida albikanstır. Meme başında şiddetli ağrı, hassasiyet, yanma ve batma hissi mevcuttur. Pozisyon değişikliğine rağmen geçmeyen, zonklayıcı ve yanıcı bir ağrı vardır. Zaman zaman ağrı memenin tamamını da sarabilir. Meme başında pul pul soyulmalar, su dolu küçük kesecikler ve ülserler görülebilir. Eğer erken fark edilmez ve tedavisi yapılmazsa emzirmenin sonlanmasına sebep olabilir.

Bebeğin ağzında pamukçuk ve bezinde kırmızı lekeler artmışsa, bunlar mantar enfeksiyonunun göstergeleri olabilir. Eğer bebek huzursuzsa, ağlıyor ve memeyi ağzından çıkarıyorsa ya da memeyi ısıırıyorsa mantar enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Anne ve bebeğin birlikte tedavi edilmesi gerekmektedir. Kullanılacak antifungal kremlerin emzirmeden hemen sonra, en az 7 gün boyunca uygulanması gerekir. El hijyeni, yayılımın önlenmesi için elzemdir (Eryılmaz, 2016).

5.5. Mastit: Mastit, meme bezi dokusunun bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan bir iltihabıdır. Mastit sıklıkla sütün durmasından önce gelir. Engorjman ve mastit arasındaki geçiş kolayca tanımlanamaz. Emzirmenin sürdürülmesi iyileşmeyi teşvik ettiğinden kural olarak süten kesmek ters etki yapar. Terapi, memenin sık

sık boşaltılması, dinlenme, emzirme sonrası soğutma ve gerekirse antibiyotiklerden oluşur. 24 saatlik konservatif tedaviden sonra herhangi bir iyileşme olmazsa, ateş, baş ağrısı veya uzuvlarda grip benzeri semptomların devam etmesi durumunda tıbbi inceleme zorunludur. Mastitin ana nedeni annenin aşırı yük taşımasıdır (Both and Frischknecht, 2008a).

5.6. Meme apsesi: Mastitin seyri sırasında apse gelişirse, cerrahi insizyonla veya ultrason eşliğinde iğne veya kateter aspirasyonu veya drenajı yoluyla apsenin boşaltılması gerekir. Ameliyat sırasında kesğin yönü emzirmenin devamını veya emzirmenin yeniden başlatılmasını mümkün kılacak şekilde seçilmelidir. Bakteriyel yayılma riskini en aza indirmek için kesi areoladan mümkün olduğu kadar uzakta yapılmalıdır, ancak delme yeri ile apse arasında çok fazla mesafe olmamalıdır. Emzirme sırasında yaranın, çocuğun yarayla veya yaranın salgılarıyla temas etmemesi için pansuman yapılması gerekir. Çocuğun bağlanması anne için çok acı verecekse, stazın önlenmesi için elle sağma veya pompalama dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Süt uzun bir süre boyunca kesiden damlayabilir, ancak bu fistül gelişiminin artmasına veya diğer komplikasyonlara neden olmaz (Both and Frischknecht, 2008a). Etkilenmiş memeden emzirme işlemi yapılmamalıdır (Eryılmaz, 2016).

5.7. Meme başı çöküklüğü: Meme başının çökük olması, bebeğin memeyi kavramasını güçleştirmektedir. Bu çöküklüğü düzeltmek için Hoffman egzersizleri'nin anneye yaptırılması gerekmektedir. Bu egzersizde meme başının kenarlarına işaret parmaklarını yerleştirmek, parmaklarla meme dokusunu yatay ve dikey olarak kenarlara doğru çekmek ve meme başını parmaklar arasında yuvarlayarak dışa doğru çıkarmaya çalışmak gerekir. Bu egzersizin 4-5 kez tekrarlanması gerekir, ancak bu egzersizin uterus kontraksiyonlarını başlatma ihtimali bulunması nedeniyle erken doğum riski olan gebelerde uygulanması uygun değildir. Meme başı çöküklüğünün bazen son trimesterde kendiliğinden düzelebildiği de görülmektedir. Düzelmeyen durumlarda ise doğumdan sonra meme pompası kullanılması, meme başlarının elle uyarılması, erektile cevap için havluya sarılmış buz küplerinin meme başına koyulması sağlanabilir (Eryılmaz, 2016).

KAYNAKLAR

- Pekşen S., Çınar N. (2020). Anne Sütü ve Emzirme. Anne ve Çocuk Sağlığı İlk 1000 gün. Edt: Nursan Çınar, Sevil Şahin. Akademisyen Kitabevi, Ankara, 253-274.
- Çakmak S., Demirel Dengi A.S. (2019). Postpartum Dönemdeki Annelerin Emzirme Ve Anne Sütünün Önemi Hakkındaki Bilgilerinin Değerlendirilmesi, Türk Aile Hek Derg; 23 (1): 9-19, doi: 10.15511/tahd.19.00009.
- Gür E. (2007). Anne sütü ile beslenme. Türk Ped Arş;42:11-15. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics 1997;100:1035-1039. <https://doi.org/10.1542/peds.100.6.1035>
- Özilice Ö, Günay T. (2018). Emzirme ve Sürdürülebilir Kalkınma. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi;8(1):1-7. doi:10.5222/buchd.2018.001.
- Eryılmaz G. (2016). Laktasyon ve Emzirme. Kadın Sağlığı. (Edt: Ahsen Şirin, Oya Kavlak). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Genişletilmiş 2. Baskı, 488-505.
- Taşkın L (2016). Yenidoğanın Beslenmesi, Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, Genişletilmiş XIII. Baskı, 573-603.
- McKinney ES, James SR, Murray SS, Nelson KA, Ashwill JW. (2013). Newborn Feeding. Maternal –Child Nursing. Fourth Edition, Elsevier, Canada, 528-549.
- Both, D., Frischknecht, K. (2008a). Breastfeeding problems and their causes. Breastfeeding. Marrickville, Australia, Elsevier, 26-42 isbn 9780729538886
- Güney R, Çınar N. (2017). Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi. J Biotechnol and Strategic Health Res.; 1 (Special issue):17-24.
- Öztürk, R., Sevil, Ü. (2016). Yenidoğan Beslenmesi, Perinatoloji ve Bakım. (Edt: Ümran Sevil, Gül Ertem). Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 527-592.
- Royal College of Midwives (2002). Successful Breastfeeding, Third edition, Churchill Livingstone, London, 23-35, S.25
- Soğukpınar N. (2011). Anne sütünün önemi. Anne sütü ve Sütannelik. (Edt: Esin Çeber, Eren Akçiçek). İzmir. Dilan Matbaası. s. 49-68.
- Balmumcu A., Doğan Pekince G. (2023). Emzirmenin doğası ve anne sütü, Evrensel Senfoni 2 Doğa İyileştirir. (Edt. Yelda Özsunar, Hatice Öner, Gülfer Doğan Pekince), Dünya Tıp Kitabevi, 103-109.
- Irmak, N. (2016). Anne Sütünün Önemi ve İlk 6 Ay Sadece Anne Sütü Vermeyi Et-kileyen Unsurlar. Jour Turk Fam Phy, 07 (2): 27-31.
- Yeşilçiçek Çalık, K, Coşar Çetin, F, Erkaya, R. (2017). Annelerin Emzirme Konu-sunda Uygulamaları ve Etkileyen Faktörler, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi GÜSBD; 6(3): 80-91

- Yenal, K, Aluş Tokat, M, Durgun Ozan, Y, Cece, Ö, Bakılan Abalın, F. (2013). An-nelerin Emzirme Öz-Yeterlilik Algıları İle Emzirme Başarıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi;10 (2): 14-19.
- Akkoyun, S., Taş Arslan, F. (2016). İlk Altı Ay Boyunca Emziren Annelerin Emzirme Öz-Yeterlilikleri. Journal of Pediatric Research (J Pediatr Res);3(4):191-5 DOI:10.4274/jpr.50469.
- WHO, (2024). <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/food-and-nutrition-actions-in-health-systems/ten-steps-to-successful-breastfeeding>. Erişim: 01.12.2024
- WHO, (2023). Support for mothers to initiate and establish breastfeeding after child-birth <https://www.who.int/tools/elena/interventions/breastfeeding-support>. Erişim : 01.12.2024
- Örs OP, Kars B. Emzirme teknikleri, anne sütünün sağılması ve saklanması. Telatar B, editör. Aile Hekimliğinde Anne Sütünün Anne ve Bebek Sağlığı Açısından Önemi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2019. p.81-7.
- Başlı M, Özsoy S. Emzirmenin gözlemlenmesi, değerlendirilmesi ve bebeğin memeye yerleştirilmesi. Özsoy S, editör. Emzirme ve Anne Sütü ile Beslemede Danışmanlık/Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.50-8.
- Dursun Altun R. Başarılı bir emzirme nasıl olmalı? Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi. 2017;2(2):342-60
- Hotun şahin, N. ve Acar, Z. (2024). Emzirme Danışmanlığı. Kadın Sağlığı Hastalıkları ve Doğum. Editör, Hotun şahin, N. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. p.311-330.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) (2020). Breastfeeding Your Baby: Breastfeeding Positions. Erişim Adresi: <https://www.acog.org/womens-health/infographics/breastfeeding-your-baby-breastfeeding-positions>
- Topaloğlu Ören, E.D., şenay Ünsal Atan, ř., Kavlak, O. Doğum Sonu Dönemdeki Kadınların Emzirme Tutumları ve Etkileyen Faktörler, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2023; 8(1): 27-35
- Gölbaşı Z, Koç G. Kadınların postpartum ilk 6 aylık süredeki emzirme davranışları ve prenatal dönemdeki emzirme tutumunun emzirme davranışları üzerindeki etkisi, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2008 Mart 1;15(1):16- 31.
- Bilgin NÇ, Potur DC. Doğum sonu dönem kanıt temelli yaklaşımlar ve hemşirelik. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2010;3(3):80-87.
- Türkyılmaz C. Anne sütünün bebeğe ve anneye faydaları nelerdir?. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi. 2017;2(2):154-179.

- Özkara, H., Fidancı, B.E., Yıldız, D., Kaymakamgil, Ç. Emzirme danışmanlığı, TAF Preventive Medicine Bulletin, 2016;15(6); 551-555 DOI: 10.5455/pmb.1-1436701913
- Ahmed, A., Ouzzani, M., Development And Assessment Of An Interactive Web-Based Breastfeeding Monitoring System (LACTOR), Matern Child Health Journal, Sayı:17, Sayfa:809-815, 2013)
- Avcuoğlu, A., Karataş Eray, İ., Yurdakul, A. V., Üstü, Y., Uğurlu, M., Doğum Sonrası Dönemdeki Annelerin Sağlıklı Kilo Vermek Konusundaki Bilgi Düzeylerinin ve Tutumlarının Sorgulanması, Ankara Medical Journal, Sayı:14(4), Sayfa:144-150, 2014.
- Aktaş, Ş. Anne Sutu Hormonları ve Obezite İlişkisi, Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics 2017;3(2):80-7
- Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. Arch Dis Child 2012;97:1019-26.
- McCrorry C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. Soc Sci Med 2012;75(2):323-30.
- Yüksel, D., Bal Yılmaz, H. Emzirme ve Anne Sütünün Tarihsel Süreçteki Yeri, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2021; 6(1): 71-76
- Onbaşı, .Ş, Duran, R., Çiftdemir, AN., Vatansefer, Ü., Acunaş, B., Süt, N. Doğum öncesinde anne adaylarına verilen anne sütü ve emzirme eğitiminin emzirme oranına ve süresine etkisi. Turk Ped Arş 2011;46: 75-80.
- Güneş, E.F. Anne Sütünün Bioaktif Bileşenleri. Türkiye Klinikleri J Nutr Diet- Special Topics. 2017; 3 (2): 101-10
- Işık H, Arça G. Anne Sütü ve Emzirmede Ebe ve Emzirminin Rolü. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi. 2019;1(3):221-228.
- Öcalan D. Acar Bektaş H. Altun S.N. Breast Counseling Strategies And Evidence-Based Practices. J TOGU Heal Sci. 2024;4(1):120-136.
- Both, D., Frischknecht, K. (2008b). Basic Information About Breastfeeding. Breastfeeding. Marrickville, Australia, Elsevier, 1-24 Isbn 9780729538886.



BÖLÜM 13

Tıp Eğitiminde Formatif Değerleme

Hüseyin Selvi¹

¹ Doç.Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü

1. Giriş

- Tıp Eğitiminde Formatif Değerlemenin Tanımı ve Önemi

Tıp eğitiminde **formatif değerlendirme**, öğrenme sürecini desteklemek, öğrencilerin mevcut bilgi ve beceri düzeylerini belirlemek, öğrenme eksikliklerini saptamak ve gelişim alanları hakkında geri bildirim sağlamak amacıyla yapılan, süreç odaklı bir değerlendirme türüdür. Bu değerlendirme, öğrencilerin eğitimin ilerleyen aşamalarında başarılı olmaları için öğrenme sürecinde yapılan iyileştirmeleri hedefler ve süreklilik arz eder. Formatif değerlendirme tıp eğitimi açısından sürekli gelişimin desteklenmesi, öz değerlendirme ve eleştirel düşünme becerilerinin kazanımı, öğrenme motivasyonunun artırılması, klinik becerilerin gelişimi ve öğretim üyeleri için kılavuz sağlaması açısından önemlidir (Aktaş & Alıcı, 2018):

Sürekli Gelişimi Destekleme: Formatif değerlendirme, öğrencilerin klinik bilgi ve becerilerindeki gelişimlerini düzenli olarak izlemelerine ve eksik alanlarda iyileştirme yapmalarına olanak tanır. Örneğin, bir öğrenci kan basıncı ölçme pratiğinde eksiklik yaşıyorsa eğitmen tarafından verilen anlık geri bildirimler sayesinde tekniğini düzeltebilir. Benzer şekilde, bir vaka çalışması sırasında yanlış teşhis koyan bir öğrenci, aldığı geri bildirimle bu hatasının farkına vararak klinik karar verme becerilerini geliştirebilir. Böylece öğrenciler, belirli klinik becerileri daha güvenilir ve etkili bir şekilde uygulamaya başlayabilirler.

Öz Değerlendirme ve Eleştirel Düşünme Becerileri: Formatif değerlendirme, öğrencilerin öz değerlendirme yapmalarını ve eleştirel düşünme becerilerini geliştirmelerini teşvik eder. Örneğin, klinik staj sırasında bir öğrenci, kendi performansını değerlendirerek hasta ile olan iletişimini veya klinik müdahalelerindeki yaklaşımını gözden geçirebilir. Bu süreçte, eğitmenin rehberliği ve geri bildirimleri ile eksikliklerini fark edip iyileştirmeler yaparak, profesyonel becerilerini pekiştirebilir. Eleştirel düşünme aynı zamanda olası bir komplikasyon durumunda hızlı ve etkili kararlar alabilme becerisini geliştirir, ki bu da klinik ortamlarda güvenli hasta bakımı açısından önemlidir.

Öğrenme Motivasyonunu Artırma: Öğrencilerin düzenli geri bildirim almaları, onları öğrenme sürecine daha aktif bir şekilde katılmaya teşvik eder ve motivasyonlarını artırır. Örneğin, dikiş atma becerileri üzerinde çalışan bir tıp öğrencisi, eğitmenin övgü dolu bir geri bildirimiyle motivasyon kazanabilir. Öte yandan, dikiş tekniğinde iyileştirmesi gereken yönler olduğuna dair verilen geri bildirimler, öğrencinin kendini geliştirmesi için bir yol gösterici olur. Bu tür destekleyici geri bildirimler, öğrencinin başarıya ulaşma isteğini pekiştirir ve daha fazla pratik yapması için teşvik edici olur.

Klinik Beceriler ve Güvenli Hasta Bakımı: Tıp eğitiminde uygulamalı beceriler büyük önem taşır. Formatif değerlendirme, öğrencilerin klinik ortamlarda yaparak öğrenme fırsatına sahip olmalarını sağlar. Örneğin, bir öğrenciye acil müdahale gerektiren bir hasta simülasyonunda müdahale etme görevi verildiğinde, hataları ya da eksiklikleri anında düzeltilir. Bu süreçte öğrenci, kalp masajı gibi hayati bir beceriyi güvenli ve etkin bir şekilde uygulamayı öğrenir. Formatif değerlendirme, öğrencilerin bu becerileri kazanmalarını destekleyerek, güvenli hasta bakımını sağlayacak bilgi ve yetenekleri kazandırır.

Öğretim Üyeleri İçin Kılavuzluk Sağlama: Formatif değerlendirme, öğretim üyelerine öğrencilerin bilgi düzeyleri ve öğrenme gereksinimleri hakkında doğrudan bilgi sağlar. Örneğin, öğrencilerin belirli bir konuyu anlamakta zorlandığını fark eden bir eğitmen, ders planını buna göre yeniden şekillendirebilir veya ek destek sağlayabilir. Klinik beceri eğitiminde, eğitmenler her öğrencinin gelişim durumuna göre bireysel geri bildirim verebilir, böylece her öğrencinin ihtiyaçlarına uygun eğitim sunulmuş olur. Bu, eğitimin niteliğini artırarak, öğrencilerin yeterlilik seviyelerine ulaşmalarına yardımcı olur.

Tıp eğitiminde formatif değerlendirme, öğrenme sürecine odaklanarak öğrencilerin gelişimini destekler, mesleki yeterliliklerini pekiştirir ve güvenli sağlık hizmeti sunabilmeleri için gerekli bilgi, beceri ve tutumları kazanmalarına yardımcı olur.

- **Formatif Değerlemenin Tarihsel Gelişimi**

Tıp eğitiminde formatif değerlendirme uygulamaları, eğitimin gelişen ihtiyaçlarına ve teknolojik ilerlemelere paralel olarak zaman içinde önemli değişiklikler ve ilerlemeler göstermiştir.

Başlangıçta, tıp eğitiminde değerlendirme genellikle bilginin ölçülmesine ve summatif amaçlı değerlendirmelere dayanmaktaydı. Bu modelde öğretim üyeleri, öğrencilerin başarı durumunu dönem sonlarında yapılan sınavlar aracılığıyla belirlemekteydi. Ancak bu yaklaşım, öğrencilerin öğrenme sürecine yönelik geri bildirim sağlamadığı için eksik kalmaktaydı. 20. yüzyılın ortalarından itibaren eğitimde öğrenci merkezli yaklaşımların önem kazanmasıyla, formatif değerlemenin de önemi artmaya başladı (Kartal & Dirlik,2016).

Tıp eğitiminde klinik becerilerin artan önemi, 1970’lerden itibaren formatif değerlendirme yöntemlerinin gelişimini hızlandırdı. Bu dönemde Objective Structured Clinical Examination (OSCE) gibi yapılandırılmış değerlendirme yöntemleri, öğ-

rencilerin klinik becerilerini güvenilir bir şekilde ölçmeye yönelik olarak geliştirildi. Benzer şekilde Mini Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX), öğretim üyelerinin kısa gözlemlerle öğrencilere anlık geri bildirim sağlaması amacıyla kullanılmaya başlandı. Bu araçlar, öğrencilere belirli beceriler ve senaryolar üzerinden yapılandırılmış geri bildirimler sunarak onların eksik yönlerini ve güçlü yanlarını belirlemelerine katkı sağladı (Rushforth, 2007).

1980'li yıllardan itibaren, problem temelli öğrenme (PBL) ve hasta merkezli öğrenme yaklaşımları, tıp eğitiminde giderek daha fazla benimsendi. Bu yaklaşımlar, öğrencilerin aktif katılımını ve eleştirel düşünme becerilerini desteklerken formatif değerlemenin de temel bir bileşen olarak kullanılmasına olanak sağladı. PBL ortamında öğrenciler, grup çalışmaları ve vaka analizleri yoluyla kendi öğrenme süreçlerini yönetirken akran değerlemesi ve öz değerlendirme gibi formatif değerlendirme yöntemlerini de kullanmaya başladılar (Başhan, Cooke & Rooney, 2016).

2000'li yılların başından itibaren, dijital ve çevrim içi eğitim platformlarının gelişmesi, formatif değerlendirme uygulamalarının da teknolojik araçlar yardımıyla gerçekleştirilmesine olanak tanıdı. Web 2.0 araçları, e-portfolyolar, çevrim içi quizler ve simülasyonlar gibi dijital araçlar, öğrencilere anlık geri bildirim sağlayarak onların öğrenme sürecine katkı sağladı. Bu gelişmeler, öğrencilerin performanslarını gözden geçirme ve öğrenme eksikliklerini hızla kapatma konusunda daha fazla fırsat sunmuştur (Başhan & Uysal, 2018).

Günümüzde, mobil cihazlar ve çevrim içi platformlar sayesinde formatif değerlendirme süreci daha anlık ve erişilebilir hale gelmiştir. Örneğin, Socrative, Kahoot gibi mobil uygulamalar ve çeşitli çevrim içi sınav platformları, öğrencilerin öğrenme sürecinde aktif rol almalarını sağlamaktadır. Bu araçlar, öğrencilere mobil cihazları üzerinden geri bildirim sağlama ve anlık değerlendirme yapma imkânı sunmaktadır (Çelenk, & Tath, 2022).

Son dönemde, yapay zekâ ve veri analitiği teknolojilerinin eğitime entegrasyonu, tıp eğitiminde formatif değerlemenin gelişimine yeni bir boyut kazandırmıştır. Yapay zekâ destekli değerlendirme sistemleri, öğrencilerin öğrenme süreçlerini analiz ederek kişiye özgü geri bildirimler sağlamaktadır. Ayrıca, öğrenme analitiği ile öğrencilerin başarı düzeyleri, gelişim eğilimleri ve zorluk yaşadıkları alanlar belirlenerek, öğretim üyelerine ve öğrencilere daha fazla bilgi sunulmaktadır.

Formatif değerlemenin gelişimi, teknolojik ilerlemelerle birlikte hızla devam etmektedir. Yapay zekâ, artırılmış gerçeklik ve veri analitiği ile daha kişiselleşti-

rilmiş ve anlık geri bildirim sistemleri geliştirilmesi hedeflenmektedir. Tıp eğitiminde bu yeni teknolojiler, öğrencilerin hem teorik bilgi hem de klinik beceriler açısından daha kapsamlı bir eğitim almalarına olanak sağlayacaktır.

Bu gelişmeler, tıp eğitiminde formatif değerlemenin klasik bilgi ölçümünün ötesine geçerek öğrencilerin tüm öğrenme sürecini destekleyen çok yönlü bir yaklaşıma dönüştüğünü göstermektedir.

2. Formatif Değerlemenin Ölçme ve Değerlemedeki Yeri

- Amacına Göre Değerleme Türleri

Amacına göre değerlendirme türleri tanıma ve yerleştirmeye yönelik (diagnostik değerlendirme), biçimlendirme ve yetiştirmeye yönelik (formatif değerlendirme) ve düzey belirlemeye yönelik (summatif değerlendirme) olmak üzere 3 başlık altında incelenmektedir. Burada ayrıntılandırılan formatif ve summatif değerlendirme birbirinden farklı iki değerlendirme türüdür. Her iki yaklaşım da eğitimde önemli bir yer tutar, ancak amaçları ve işlevleri açısından bazı temel farklar vardır (Doğan, 2019).

Tablo 1: Formatif ve Summatif Amaçlı Değerleme

	Formatif Değerleme	Summatif Değerleme
Amaç	Öğrencinin öğrenme sürecini izlemek, gelişimini yönlendirmek ve eksiklikleri belirlemek amacıyla yapılır. Hedef, öğrenme sürecini iyileştirmek ve öğrencinin başarısını artırmaktır.	Öğrencinin öğrenme sürecinin sonunda, belirli bir dönemin ya da eğitim sürecinin sonunda performansını ölçmeyi amaçlar. Genellikle bir not veya puan verilerek öğrencinin başarı durumu belirlenir.
Zamanlama	Eğitim süreci boyunca sürekli olarak yapılan bir değerlemedir. Öğrencilere anlık geri bildirim verilir ve bu süreçte gelişim sağlanır.	Genellikle eğitim döneminin sonunda yapılan ve belirli bir sonucu ölçmeye yönelik değerlemedir (ör. final sınavı, proje teslimi).
Geri Bildirim	Öğrencilere sürekli olarak geri bildirim sağlanır. Bu geri bildirim, öğrencinin öğrenme sürecinde daha fazla gelişim göstermesine yardımcı olur.	Geri bildirim genellikle sınırlıdır ve genellikle değerlemenin sonucunu içerir. Öğrenciler bu değerlemeden sonra gelişimlerini iyileştirmek için fırsat bulamayabilirler.
Öğrencinin Rolü	Öğrenciler, sürekli geri bildirim ve öz değerlendirme süreçlerine dâhil olarak aktif bir şekilde öğrenmeye katılır.	Öğrencilerin geri bildirim alması daha sınırlıdır. Burada öğrenci, öğrenme sürecinin sonu-

	Bu süreç, öğrenci merkezlidir ve öğrencinin öğrenme sürecini şekillendirmesine olanak tanır.	cunu görmekte ve genellikle gelecek öğrenme süreçleri üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur.
Sonuçlar ve Etki	Sonuçlar öğrencinin gelişimini yönlendirmek için kullanılır ve öğrencinin öğrenme süreci üzerinde anında etki yapar. Değerleme, öğrenme sürecini güçlendirir.	Sonuçlar öğrencinin başarısını puanlar ve genellikle öğrenci için sonuç doğurur. Bu sonuç, bir derece, not veya onay sertifikası gibi somut bir değerlendirme olabilir.

- Sürekli Gelişim ve Değerleme

Formatif değerlendirme, öğrenci öğrenme süreçlerinin sürekli olarak izlenmesi ve desteklenmesi amacıyla kullanılan bir yaklaşımdır. Ölçme ve değerlendirme bağlamında, formatif değerlendirme genellikle öğrenme sürecini iyileştirmeyi hedefler. Bu tür değerlendirmeler, öğrencinin bilişsel, duyuşsal ve psikomotor davranışlarını anlık olarak izlemeye ve onlara geri bildirim vererek, eksik olduğu alanlarda gelişim göstermelerini sağlamaya odaklanır.

Ölçme, genellikle öğrencilerin ilgilenilen niteliklerinin niceliksel olarak belirlenmesi işlemidir. Summatif değerlendirme, dönemin ya da bir eğitim sürecinin sonunda öğrencinin ne kadar başarılı olduğunu ölçen bir yöntemdir. Ancak, formatif değerlendirme öğrenci merkezli ve sürekli bir süreçtir. Öğrencilere geri bildirim sağlamak, onların eksikliklerini keşfetmelerini ve gelişim alanlarını fark etmelerini sağlayarak, onları daha ileri seviyeye taşır (Karaman & Durukan, 2014).

Formatif değerlendirme, öğrencilerin öğrenme yolculuklarını izlerken, öğretim üyelerine de eğitimi ihtiyaçlara göre şekillendirme fırsatı sunar. Böylece ölçme ve değerlendirme süreçlerinin bütünsel bir şekilde yapılandırılmasını sağlar.

Geri Bildirim: Formatif değerlemenin temel bileşenlerinden biri olan geri bildirim, öğrencilerin gelişimlerini yönlendirmek için kritik bir araçtır. Geri bildirim, öğrencinin güçlü yönlerini pekiştirmek ve zayıf alanlarda gelişim sağlama-ları için rehberlik etmek amacıyla verilmelidir. Etkili geri bildirim, açık, yapıcı ve anında olmalıdır. Bu, öğrencilerin öğrenme sürecini hızlandırır, beceri gelişimlerini destekler ve onların başarı düzeylerini artırır (Aktürk, 2012).

Öğrenci Merkezli Değerleme: Bu yaklaşımda, değerlendirme süreci öğrencinin öğrenme ihtiyaçlarına göre şekillenir. Öğrenci merkezli değerlendirme, öğrencilerin bireysel öğrenme süreçlerini izlemeyi, onların gelişimlerini anlamayı ve onlara

özelleştirilmiş geri bildirim sunmayı hedefler. Öğrencilerin aktif katılımı, öğrenme süreçlerini daha etkili kılar. Formatif değerlendirme, öğrencilerin bu tür özelleştirilmiş geri bildirimle gelişmelerine olanak tanır (Aktürk, 2012).

Sürekli Gelişim: Sürekli gelişim, öğrencinin sadece bir sınav sonucuna odaklanmak yerine, eğitim süreci boyunca gösterdiği tüm öğrenme çabalarını kapsamaktadır. Formatif değerlendirme, bu sürekli gelişim sürecini izlemeyi ve öğrencilere yönlendirme yapmayı mümkün kılar. Öğrencilerin eksiklikleri erken tespit edilerek sürekli gelişim sağlanabilir. Bu süreç, hem bilgi hem de beceri seviyelerinde yapılan iyileştirmelerle, öğrencilerin toplamda daha etkili bir öğrenme deneyimi yaşamalarını sağlar (Koçak, 2021).

3. Tıp Eğitiminde Formatif Değerlemenin Yeri ve Rolü

- Formatif Değerlemenin Eğitim Bilimindeki Önemi ve Pedagojik Temelleri

Formatif değerlendirme tıp eğitiminde etkin kullanımının temelinde, eğitim bilimlerinde yer alan öğrenme teorileri ve pedagojik yaklaşımlar bulunmaktadır. Yapılandırmacı öğrenme teorisi, öğrencilerin bilgi inşasında aktif bir rol oynamasını savunur (Kumral, 2010). Bu bağlamda, formatif değerlendirme ile sağlanan geri bildirimler, öğrencinin yeni bilgiyi önceden sahip olduğu bilgiyle ilişkilendirmesine ve daha kalıcı bir öğrenme sürecine ulaşmasına yardımcı olur. Ayrıca, Bloom'un Taksonomisi'ne göre üst düzey düşünme becerileri (analiz, sentez ve değerlendirme), formatif değerlendirme sürecinde desteklenebilir ve öğrencinin eleştirel düşünme becerilerinin gelişmesine katkı sağlar (Yurdabakan, 2012).

Formasyon sürecinde eğitimsel değerlendirme, öğrenci öğrenme çıktılarını ölçmek ve akademik performansı geliştirmek adına hayati bir araç olarak kabul edilmektedir. Tıp eğitiminde, değerlendirme türleri genel olarak formatif (biçimlendirici) ve summatif (sonuçlayıcı) olarak sınıflandırılır. Formatif değerlendirme, öğrenme süreci esnasında, öğrencilerin bilgi, beceri ve yetkinliklerini geliştirmelerine yönelik geri bildirim sağlamak amacıyla yapılır (Sadler, 1989). Bu süreçte öğrencilere, hatalarını anlama, eksikliklerini giderme ve öğrenme hedeflerine ulaşma şansı tanınır (Mıdık, 2018).

Tıp eğitimi, sadece bilgi aktarımına odaklanmaktan ziyade, öğrencilerin klinik beceriler geliştirmelerine ve problem çözme yeteneklerini kazanmalarına odaklanır. Bu doğrultuda formatif değerlendirme, öğrencilerin hem teorik bilgiyi kavramasına hem de pratik beceriler kazanmasına olanak tanır. Tıp öğrencileri, formatif değerlendirme sayesinde teorik bilgilerini klinik uygulamalara entegre etme bece-

risini geliştirebilirler (Koşan, 2007). Örneğin, simölasyon temelli eğitimler sırasında sağlanan anlık geri bildirimler, öğrencilerin klinik karar verme süreçlerini daha iyi anlamalarına katkıda bulunur.

- Klinik Becerilerin Gelişimine Katkısı

Tıp eğitiminde formatif değerlemenin en belirgin katkılarından biri, öğrencilerin klinik becerileri geliştirmelerine olanak tanınmasıdır. Öğrencilere, özellikle klinik uygulamalar sırasında verilen yapılandırılmış geri bildirimler, klinik karar verme, hasta değerleme ve iletişim becerileri gibi temel yetkinliklerin gelişimine önemli ölçüde katkı sağlar (Koşan, 2007). Bu geri bildirimler, öğrencilerin klinik ortamlarda karşılaşabilecekleri çeşitli senaryolarda güvenle hareket etmelerini sağlar. Özellikle tıp eğitimi gibi dinamik ve karmaşık bilgi alanlarında bu tür geri bildirimler, öğrencinin mesleki gelişimini destekleyen kritik bir öğedir.

- Öğrenme ve Başarıya Etkisi

Araştırmalar, formatif değerlemenin öğrencilerin öğrenme motivasyonunu ve akademik başarılarını artırmada etkili olduğunu göstermektedir (Özbaş ve ark., 2013). Tıp eğitiminde, öğrencilerin geri bildirim aracılığıyla kendi gelişim süreçlerini değerlemeleri, öz-yeterlik ve öz-düzenleme becerilerinin gelişmesine olanak tanır. Bu süreçte öğrenci, sadece bilgi düzeyini değil, aynı zamanda öğrenme stratejilerini de gözden geçirme fırsatı bulur. Sonuç olarak, formatif değerleme uygulamaları, öğrenme sürecinin sürekli iyileştirilmesini sağlayarak, öğrencilerin mesleki ve akademik gelişimlerine uzun vadeli katkılar sunmaktadır.

Tıp eğitiminde formatif değerlemenin etkin ve yapılandırılmış bir şekilde kullanımı, öğrencilerin bilgi birikimi, beceri düzeyi ve profesyonel kimlik gelişimi açısından son derece önemlidir. Formatif değerleme, öğrenciye geri bildirim sağlama sürecinin yanı sıra, öğrenme hedeflerine ulaşmayı destekleyerek eğitim kalitesini de artırmaktadır. Günümüzde tıp eğitiminde giderek artan bu uygulama, öğrencilerin mesleki yeterliliklerini geliştirme yolunda kritik bir araç olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, tıp eğitimi programlarında formatif değerleme uygulamalarının daha geniş ve etkili bir biçimde yer alması, öğrencilerin hem öğrenme sürecine daha aktif katılımını sağlamada hem de mesleki becerilerin sürdürülebilir gelişimini desteklemede önemli bir rol oynamaktadır.

4. Formatif Değerleme ve Geri Bildirim

- Geri Bildirimin Öğrenci Gelişimine Etkisi

Geri bildirim, tıp eğitiminde öğrenci gelişimi için kritik bir faktördür. Öğrencilerin bilgilerini ve becerilerini geliştirmeleri, yalnızca ders materyalini öğren-

mekle değil, aynı zamanda geri bildirim olarak kendi performanslarını değerlendirmeleriyle mümkün olur. Geri bildirim, öğrencilerin hatalarını görmelerini, güçlü yönlerini anlamalarını ve gelişim alanlarını belirlemelerini sağlar. Tıp eğitimi, uygulamalı becerilerin öğrenilmesi gerektiğinden, geri bildirim, öğrenci merkezli bir eğitim yaklaşımının önemli bir parçasıdır (Karabilgin ve Şahin, 2006).

- Yapılandırılmış Geri Bildirim Teknikleri ve Modelleri

Yapılandırılmış geri bildirim, öğrencilere etkili ve odaklanmış geri bildirim sunmak için kullanılan belirli tekniklerdir. Bu teknikler, öğrencinin gelişimini destekleyecek şekilde organize edilir ve açık, uygulanabilir yönler sağlar (Göçer ve Şentürk, 2019; Karasu ve ark., 2023).

Pendleton's Model

Pendleton Modeli, geri bildirim üç aşamalı bir yapı içinde verilmesini önerir:

Öğrencinin Performansını Tanımlaması: Öğrenci, ne yaptığını ve nasıl düşündüğünü paylaşır. Bu, öğrencinin öz farkındalık kazanmalarına yardımcı olur.

Olumlu Yönlerin Belirtilmesi: Öğrencinin güçlü performansları takdir edilir.

Geliştirilmesi Gereken Alanlar: Öğrencinin zayıf yönleri açıklanır ve geliştirilmesi gereken alanlar belirlenir.

Bu modelin ana avantajı, öğrenciye dengeli ve net geri bildirim sağlanmasıdır.

SBI Modeli (Situation-Behavior-Impact)

SBI (Durum-Davranış-Etki) modeli, üç bileşenden oluşur:

Durum (Situation): Geri bildirimde bulunulan bağlam veya durum açıklanır.

Davranış (Behavior): Öğrencinin gerçekleştirdiği spesifik davranışlar tanımlanır.

Etki (Impact): Öğrencinin davranışlarının çevresel veya mesleki etkileri açıklanır.

Bu model, geri bildirim net ve ölçülebilir olmasını sağlar, öğrenciye hangi davranışlarının geliştirilmesi gerektiğini net bir şekilde gösterir.

"SANDWICH" Yöntemi

Bu yöntemde, olumlu geri bildirim ile başlanır, geliştirilmesi gereken alanlar sunulur ve son olarak yine olumlu bir kapanış yapılır. Bu yapı, öğrencinin geri

bildirimi daha açık bir şekilde kabul etmelerini sağlar, çünkü olumlu bir notla başlamak ve bitirmek öğrenciye güven verir.

"BOOST" Yöntemi

BOOST (Balanced, Observed, Objective, Specific, Timely) geri bildirim yöntemi de popüler bir tekniktir. Bu yöntem, geri bildirimin dengeli, gözlemlenen, objektif, spesifik ve zamanında verilmesi gerektiğini vurgular. Bu yapılandırılmış yaklaşım, geri bildirimin etkili olabilmesi için kritik olan unsurları içerir.

5. Geri Bildirimin Etkili Olabilmesi İçin Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar

Etkili geri bildirim, öğrencinin öğrenme sürecini geliştirirken, onlara somut önerilerde bulunmalı ve motivasyonlarını artırmalıdır. Geri bildirimin etkili olabilmesi için aşağıdaki unsurlara dikkat edilmelidir (Karasu ve ark., 2023):

Zamanlama: Geri bildirim, öğrencinin performansından hemen sonra verilmelidir. Erken verilen geri bildirim, öğrencinin davranışlarını düzeltme şansı verir. Zamanında verilen geri bildirim, öğrenmenin etkisini artırır.

Spesifiklik ve Netlik: Geri bildirim, genellikle öğrencilerin hangi davranışlarının doğru veya yanlış olduğunu net bir şekilde belirtmelidir. Öğrencinin gelişmesi için spesifik ve anlaşılır geri bildirim gereklidir. Örneğin, "Çok iyi bir hasta muayenesi yaptınız" yerine, "Karın muayenesinde dikkatli olmanız gerektiğini unutmayın, ancak genel muayenenizde güçlü bir gözlem becerisi gösterdiniz" gibi belirli örnekler verilmelidir.

Olumlu ve Yapıcı Yaklaşım: Geri bildirimde olumlu ve yapıcı bir dil kullanılmalıdır. Olumlu geri bildirim, öğrencilerin motivasyonlarını artırırken, yapıcı geri bildirim ise öğrencinin zayıf yönlerini iyileştirmeye yönelik yardımcı olur. Denge sağlanmalıdır; yalnızca eleştiri yapmak öğrenci motivasyonunu düşürebilir.

Karşılıklı İletişim: Geri bildirim süreci tek yönlü olmamalıdır. Öğrenci geri bildirimi alırken, kendi düşüncelerini de paylaşmalı ve sorular sorabilmelidir. Bu karşılıklı iletişim, öğrencinin geri bildirimi daha iyi anlamasına ve uygulamalarına yardımcı olur.

Empati: Geri bildirim verirken, öğreticinin öğrenciye karşı empatik ve anlayışlı olması gerekir. Öğrencinin duygusal durumuna saygı gösterilmesi, geri bildirimin daha etkili olmasına yardımcı olur. Empatik yaklaşım, öğrencinin geri bildirimi kabullenmesini kolaylaştırır ve öğrenme sürecine katkı sağlar.

6. Öğrencilerin Geri Bildirim Alma Becerilerinin Geliştirilmesi

Öğrencilerin geri bildirim alma becerileri, eğitimin kritik bir parçasıdır. Etkili geri bildirim alabilen öğrenciler, kendilerini daha iyi değerlendirip geliştirebilirler. Bu becerilerin gelişimi için şu stratejiler uygulanabilir (Kaymaz, 2007):

Geri Bildirim Kültürü Oluşturma: Eğitim kurumları, geri bildirim sadece değerlendirci bir araç olarak değil, aynı zamanda öğrencinin gelişim sürecinin önemli bir parçası olarak kabul edilmesi gereken bir kültür yaratmalıdır. Öğrenciler, geri bildirim aldıklarında bunu kişisel bir eleştiri olarak değil, gelişim fırsatı olarak görmelidir.

Öz Değerleme Becerilerinin Geliştirilmesi: Öğrencilerin kendi performanslarını değerlendirebilmeleri, geri bildirim sürecine hazırlıklı olmalarını sağlar. Öz değerlendirme becerileri, öğrencinin kendi güçlü ve zayıf yönlerini tanımasına yardımcı olur. Bu da, geri bildirim alırken daha bilinçli ve verimli bir süreç geçirilmelerini sağlar.

Geri Bildirim İstemek ve Almak: Öğrenciler, öğreticilerinden geri bildirim almak için aktif bir şekilde girişimde bulunmalıdır. Geri bildirim almak, sadece öğreticinin inisiyatifiyle değil, öğrencinin kendi isteğiyle de gerçekleşmelidir. Öğrenciler, geri bildirim almak için fırsatlar yaratmalı ve süreci bir öğrenme aracı olarak görmelidir.

Geri Bildirimden Öğrenme ve Uygulama: Geri bildirim, sadece alınıp unutulmamalıdır. Öğrencilerin, geri bildirim anlamaları ve geliştirilen becerilerde uygulamaları gerekir. Geri bildirimden öğrenmek ve bu geri bildirim pratikte uygulamak, öğrencilerin kalıcı öğrenme sağlamalarını mümkün kılar.

Geri bildirim, tıp eğitiminde öğrencinin gelişimini yönlendiren ve öğreticilerle öğrenciler arasındaki etkileşimi güçlendiren çok önemli bir süreçtir. Yapılandırılmış geri bildirim teknikleri, geri bildirim etkili olabilmesi için dikkat edilmesi gereken unsurlar ve öğrencilerin geri bildirim alma becerilerinin geliştirilmesi, öğreticilerin ve öğrencilerin başarısını artırmaya yardımcı olur. Bu süreç, öğrencilerin pratik becerilerini geliştirmelerinin yanı sıra, klinik karar verme yeteneklerini de destekler ve tıp eğitiminin kalitesini yükseltir.

7. Tıp Eğitiminde Formatif Değerlemenin Geleceği

Formatif değerlendirme, öğrencilere düzenli geri bildirim sunarak performanslarını değerlendirme ve iyileştirme fırsatı tanır. Bu geri bildirimler, öğrenme sürecinde eksikliklerin fark edilmesine ve bireysel gelişim planlarının yapılmasına yardımcı olur. Geleneksel değerlendirme yöntemlerinde genellikle öğrencinin yalnızca sonuçlarına odaklanılırken, formatif değerlendirme süreci, çabaların ve ilerlemenin

önemini vurgulamaktadır. Bu, öğrencilerin motivasyonunu artırarak öğrenmeye olan bağlılıklarını güçlendirir.

Tıp eğitiminde klinik uygulama becerilerinin geliştirilmesi ve güvenli hasta bakımına yönelik hassasiyetin kazandırılması büyük önem taşımaktadır. Formatif değerlendirme, bu becerilerin yapılandırılmış bir şekilde izlenmesini ve geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Buna ek olarak formatif değerlendirme süreci, öğrencilerin kendi öğrenme süreçlerini değerlendirme yetilerini geliştirmesine ve eleştirel düşünme becerilerini güçlendirmesine olanak tanır. Bu beceriler, yaşam boyu öğrenme anlayışını benimsemeleri için gereklidir.

Formatif değerlendirme, tıp eğitiminde yalnızca akademik başarıya ulaşmayı değil, aynı zamanda nitelikli, öz farkındalığı yüksek ve etik değerlere bağlı hekimler yetiştirmeyi hedefleyen bir yaklaşımdır. Formatif değerlendirme süreçlerinin etkin bir şekilde uygulanması, sağlık hizmetlerinin kalitesine doğrudan katkı sağlayacak ve gelecekteki eğitim süreçlerinin temel taşlarından biri olacaktır. Bu süreçte aşağıdaki eğilimlerin öne çıkması beklenmektedir:

Teknolojinin Entegrasyonu: Web 2.0 araçları, yapay zeka destekli geri bildirim sistemleri ve sanal gerçeklik uygulamaları gibi teknolojik yenilikler, formatif değerlendirme süreçlerini daha erişilebilir, etkili ve özelleştirilebilir hale getirecektir.

Kişiselleştirilmiş Eğitim: Öğrencilerin bireysel öğrenme ihtiyaçlarına göre uyarlanmış formatif değerlendirme stratejileri, tıp eğitiminin etkinliğini artıracaktır. Veriye dayalı analizler, öğrencilerin performansını yakından izlemeye ve hedefe yönelik geri bildirimler sunmaya olanak tanıyacaktır.

Etkileşimli ve İşbirlikçi Değerleme: Gelecekte, öğrenciler ve öğretim üyeleri arasında daha işbirlikçi bir geri bildirim kültürü oluşturulması hedeflenmektedir. Bu kültür, karşılıklı iletişim ve empati temelinde şekillenecektir.

Uluslararası Standartların Geliştirilmesi: Tıp eğitiminde formatif değerlendirme- nin küresel bir standart haline getirilmesi ve bu standartların yaygınlaştırılması, öğrenme çıktılarını daha homojen ve ölçülebilir hale getirebilir.

Kaynaklar

- Aktaş, M., & Alici, D. (2018). Yazılan hikâyeyi değerlemeye yönelik analitik rubrik geliştirme: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 14(2), 597-610.
- Aktürk, A. (2012). *Sosyal bilgiler öğretmenlerinin sürece dayalı ölçme ve değerlendirme yöntemlerini kullanabilme durumları* (Master's thesis). Ahi Evran Üniversitesi.
- Başhan, İ., Cooke, J., & Rooney, D. (2016). Using simulation-based education to improve residents' clinical decision making skills in developing countries. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(2), 96-104.
- Başhan, İ., & Uysal, Y. (2018). Web tabanlı tıp eğitimi yönetim sistemi geliştirilmesi; özel sonuç raporu özeti. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(3), 200-214.
- Çelenk, G., & Tatlı, Z. (2022). Öğretmen adayları tarafından geliştirilen sorulara web 2.0 destekli ölçme değerlendirme eğitiminin etkisi. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 55(2), 423-448.
- Göçer, A., & Şentürk, R. (2019). Türkçe eğitiminde yazma becerilerini geliştirmeye yönelik kullanılabilecek geribildirim türleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, (43), 123-149.
- Doğan, N. (2019). Eğitimde ölçme ve değerlendirme. *İnsan Davranışları ve Ölçme Araçlarını Sınıflama*. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık.
- Karasu, B. P., Meydan, B., Özyiğit, M. K., Pehlivan, Y., & Akkaya, M. S. (2023). Psikolojik danışman eğitiminde süpervizör geri bildirimi. *Anadolu Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 7(1), 202-226.
- Karabilgin, Ö. S., & Şahin, H. (2006). Eğitim etkinliğini değerlemede öğrenci geri bildiriminin kullanımı. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 21(21), 27-33.
- Karaman, P., & Durukan, Ç. Ş. H. (2014). Üstbilişin öğrenme, öğretme ve ölçme-değerleme açısından incelenmesi. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(2), 187-202.
- Kartal, S. K., & Dirlik, E. M. (2016). Geçerlik kavramının tarihsel gelişimi ve güvenilirlikte en çok tercih edilen yöntem: Cronbach alfa katsayısı. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 16(4), 1865-1879.
- Kaymaz, K. (2007). Davranış boyutuyla performans geribildirim olgusu ve süreci.
- Koçak, B. (2021). *Biçimlendirici (formative) değerlemeye yönelik coğrafya öğretmenlerinin tutumlarının algılarının ve uygulamalarının belirlenmesi* (Master's thesis). Necmettin Erbakan Üniversitesi.
- Koşan, A. M. A. (2007). *Tıp eğitiminde probleme dayalı öğrenme yaklaşımında öğrenci öz değerlendirme becerilerinin değerlendirilmesi-Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi örneği* (Master's thesis). Ankara Üniversitesi.

- Kumral, O. (2010). Eğitsel eleştiri modeli ile eğitim fakültesi sınıf öğretmenliği öğretim programının değerlendirilmesi: Bir durum çalışması.
- Rushforth, H. E. (2007). Objective structured clinical examination (OSCE): Review of literature and implications for nursing education. *Nurse Education Today*, 27(5), 481-490.
- Midik, O. (2018). Tutumun ölçme ve değerlendirilmesi. *Tıp eğitiminde ölçme ve değerlendirme*. Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Özbaş, G., Tüdeş, T., İleri, E., & Duman, M. (2013). Formatif değerlemenin öğrenme sürecine etkisinin belirlenmesi.
- Yurdabakan, İ. (2012). Bloom'un revize edilen taksonomisinin eğitimde ölçme ve değerlemeye etkileri. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*, 11(2).



BÖLÜM 14

Endodontik Tedavi Sonrası Renklenme: Nedenler ve Restoratif Çözümler

***Ömer Hatipoğlu¹ & Fatma Pertek Hatipoğlu²
& Özge Başar³***

¹ Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim dalı, ORCID: 0000-0002-4628-8551

² Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim dalı, ORCID: 0000-0003-0307-3021

³ Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim dalı, ORCID: 0000-0003-4514-8132

1. Giriş

Endodontik tedavi, diş sağlığının korunması ve ağrısız bir fonksiyonel çiğneme sistemi için kritik bir uygulamadır. Ancak, endodontik tedavi sonrası meydana gelen diş renklenmesi, özellikle estetik bölgelerde hastaların memnuniyetini olumsuz etkileyen önemli bir sorundur. Bu durum, hem tedavinin başarısını hem de hasta memnuniyetini tehdit edebilir.

Endodontik tedaviye bağlı diş renklenmesi; kanal dolgu materyalleri, irrigasyon solüyonları ve diş dokularındaki içsel değişikliklerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, renklenme süreci, dişin kimyasal yapısı, tedavi yöntemleri ve kullanılan malzemelerin fizikokimyasal özellikleri gibi birçok faktörün bir araya gelmesiyle kompleks bir yapı kazanır. Klinik açıdan bu durum, estetik beklentilerin gün geçtikçe artış gösterdiği modern diş hekimliği uygulamalarında önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Bu bölümde, endodontik tedavi sonrası diş renklenmesinin nedenlerini, bu durumun moleküler ve klinik temelini, ayrıca mevcut restoratif çözümleri kapsamıyla ele alıyoruz. Amaç, bu alandaki mevcut bilgilerin sentezini sunarak diş renklenmesini önlemeye ve gidermeye yönelik daha etkin tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktır. Bu kapsamda, klinik uygulamalara rehberlik edebilecek çözüm önerileri ve gelecekteki araştırma alanları üzerinde durulacaktır.

2. Endodontik tedavi sonrası diş renklenmesinin biyokimyasal nedenleri

Endodontik tedavi sonrası diş renklenmesi, birçok biyokimyasal mekanizmanın etkisiyle oluşan kompleks bir fenomendir. Bu renklenme, genellikle tedavi sürecinde ve sonrasında kullanılan materyallerin diş dokularıyla olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır.

Bazı kanal dolgu materyalleri (örneğin, sıkça kullanılan AH Plus ve BioRoot RCS gibi sealantlar), zamanla diş yapısına diffüz olan renk veren bileşikler içerebilir. Bu bileşikler, dentin tübüllerine sızarak dişin ışık yansıma özelliklerini değiştirir ve bu durum klinik olarak algılanabilir renk değişimlerine neden olabilir. Bu tür sealantlarda yer alan bismut oksit ve gümüş gibi metalik bileşikler, oksidasyon süreçleriyle birlikte dentin tübüllerinde birikerek renk değişimine katkıda bulunur. Ek olarak, özellikle epoksi reçine bazlı sealantlar, sertleşme sürecinde veya sonrasında pigment salınımı yapabilir ve bu durum zamanla daha belirgin hale gelir (Ahmed & Abbott, 2012; Ekici, Ekici, Kaskatı, & Helvacıoğlu Kıvanç, 2019; Ioannidis, Beltes, Lambrianidis, Kapagiannidis, & Karagiannis, 2013).

Özellikle AH Plus gibi epoksi reçine bazlı sealantlar, renk değişikliği potansiyeli açısından diğer bazı sealantlara kıyasla daha düşük bir risk taşısa da, belirgin renk değişiklikleri rapor edilmiştir. Buna karşılık, kalsiyum silikat bazlı sealantlar (örneğin BioRoot RCS), uzun süreli stabilite ve daha az renk değişimi potansiyeli ile bilinir (Llena, Herrero, Lloret, Barraza, & Sanz, 2023). Tüm bu durumlar, kullanılan sealant türüne, kimyasal kompozisyona ve tedavi sonrası geçen zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Savaris et al., 2024).

Sodyum hipoklorit (NaOCl) gibi yaygın olarak kullanılan irrigasyon solüsyonları, dişin organik bileşenleriyle reaksiyona girerek potansiyel renk bozulmalarına yol açabilir. NaOCl'un oksidatif etkisi, dentin tübüllerindeki organik maddeleri çözerek, dentin yüzeyinde kimyasal değişimlere neden olur ve bu süreç diş renginde değişiklikler olarak gözlemlenebilir (Drews, Nguyen, Diederich, & Gernhardt, 2023; Zehnder, 2006). Ayrıca, klorheksidin (CHX) gibi maddeler de NaOCl ile reaksiyona girerek turuncu-kahverengi bir çökelti oluşturur. Bu çökelti, dentin tübüllerini kaplayarak dişin ışık absorpsiyon özelliklerini etkileyebilir ve bu durum, estetik bölgelerde belirgin renk değişimlerine neden olabilir (Mohammadi & Abbott, 2009).

NaOCl ve CHX'nin birlikte kullanımı sonucunda ortaya çıkan çökelti, içeriğinde para-kloroanilin (PCA) benzeri bileşikler barındırabilir; bu bileşiklerin toksik ve potansiyel olarak mutajenik etkileri tartışmalıdır. Ancak renk değişimlerine yol açabilecek bu reaksiyonun klinik olarak önlenmesi, ara yıkama protokolleri (örneğin, EDTA veya sitrik asit ile) ile mümkün olabilir (Bueso et al., 2022; Mortenson et al., 2012). Pulpa doku yıkımından kaynaklanan kan elemanlarının dentin tübüllerine girişi, dişin renklenmesinde önemli bir faktördür. Hemoglobinin ve bunun metabolitlerinin zamanla oksidasyonu, gri veya kahverengi renklenmeye neden olabilir.

3. Farklı Kanal Dolgu Malzemelerinin Renk Stabilitesi Üzerindeki Etkileri

Endodontik tedavi sonrası diş renklenmesi problemini etkileyen en önemli faktörlerden biri, kullanılan kanal dolgu malzemelerinin fizikokimyasal özellikleridir. Kanal dolgu materyalleri, hem tedavi sürecinde hem de uzun vadede dişin estetik görünümünü önemli ölçüde etkileyebilir. Malzemelerin yapısal bileşenleri, oksidatif reaksiyonları, kimyasal stabilite ve doku ile etkileşimleri renk stabilitesini belirleyen temel parametrelerdir.

Epoksi rezin içerikli kanal dolgu malzemeleri, güçlü adeziv özellikleri sayesinde kök kanal duvarlarına sıkıca bağlanarak biyomekanik açıdan avantaj sağlar.

Bununla birlikte, bu malzemeler uzun dönemde estetik sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Özellikle, epoksi rezin bazlı sealantlarda bulunan amin gruplarının oksidasyonu zamanla sararma ve koyulaşma gibi renk değişikliklerine yol açar. Bu durum, estetik bölgelerde endodontik tedavilerde önemli bir sınırlandırıcı faktör oluşturmaktadır. Örneğin, AH Plus gibi yaygın kullanılan epoksi rezin bazlı sealantların, uzun dönem renk stabilitesinin diğer materyallere kıyasla daha düşük olduğu literatürde belirtilmiştir (Krastl et al., 2013; Meincke, Prado, Gomes, Della Bona, & Sousa, 2013).

Yapılan çalışmalarda, AH-Plus'ın diş yapısında zamanla renk değişikliğine neden olduğu gözlemlenmiştir. Meincke ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği spektrofotometrik analizler, AH-Plus'ın renk stabilitesinin Sealer 26 ve Endométhasone gibi sealantlardan daha iyi olduğunu, ancak yine de bir miktar renk değişikliğine yol açtığını ortaya koymuştur (Meincke et al., 2013). Bununla birlikte, Krastl ve arkadaşlarının bir incelemesinde, modern endodontik materyallerin hemen hepsinin dişlerde renk değişikliğine neden olabileceği belirtilmiştir. AH Plus formülasyonunda opaklaştırıcı olarak kullanılan zirkonyum oksitin, renk stabilitesini artırdığı vurgulanmıştır (Krastl et al., 2013).

Estetik bölgelerdeki endodontik tedavilerde, kullanılan dolgu malzemelerinin dikkatli seçimi son derece önemlidir. AH Plus gibi malzemelerin uygulandıktan sonra pulpa odasında kalan kalıntıların dikkatlice temizlenmesi, renk değişikliğini önlemede etkili bir yöntem olarak önerilmektedir (El Sayed & Etemadi, 2013). Dolayısıyla, estetik bölgelerde kullanılacak materyallerin yalnızca biyolojik ve fonksiyonel yönleri değil, aynı zamanda estetik sonuçlar üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda geliştirilen ve biyoaktif özelliklere sahip kalsiyum silikat bazlı materyaller, endodontik tedavide sıklıkla tercih edilmektedir. Bu materyaller minimal sızıntı ve biyouyumluluk gibi avantajların yanı sıra renk stabilitesi açısından da öngörülebilir sonuçlar sunmaktadır. Özellikle, Biodentine gibi kalsiyum silikat bazlı materyaller, bileşiminde yer alan zirkonyum oksit sayesinde, diğer materyallere kıyasla daha düşük bir renk değişikliği potansiyeline sahiptir (Palma et al., 2020; Ramos et al., 2016).

Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda bu materyallerin içeriğinde bulunan baryum ve zirkonyum gibi radyopasifik ajanların oksidasyonunun, zamanla hafif renk değişikliklerine yol açabileceği belirtilmiştir. Özellikle MTA (Mineral Trioxide Aggregate) gibi kalsiyum silikat bazlı materyallerde bulunan bismut ok-

sidin, hipoklorit solüsyonu ile temas ettiğinde diş yapısında belirgin renk değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (Marciano, Duarte, & Camilleri, 2015; Shokouhinejad, Nekoofar, Pirmoazen, Shamshiri, & Dummer, 2016).

Bu bağlamda, biyoaktif materyallerin seçimi sırasında yalnızca biyolojik ve mekanik uygunlukları değil, aynı zamanda uzun dönem estetik sonuçları da dikkate alınmalıdır. Yapılan çalışmalara göre, Biodentine'in hızlı sertleşme süresi (12 dakika), renk stabilitesini artırma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bu materyalin kan gibi çevresel faktörlerle temas ettiğinde bile renk değişikliği potansiyelinin düşük olduğu ifade edilmektedir (Lenherr et al., 2012; Vallés, Roig, Duran-Sindreu, Martínez, & Mercadé, 2015).

Geleneksel olarak yaygın kullanım alanı bulmuş çinko oksit-eugenol bazlı malzemeler, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirlik avantajlarına sahiptir. Ancak, eugenolün oksidasyonu sonucunda özellikle uzun dönemde sararma ve kah-verengi tonlarına eğilim gözlemlenmektedir (Meshari Ali, 2022).

Cam iyonomer bazlı malzemelerin, hem adeziv özellikleri hem de estetik uyumları sebebiyle kullanımı yaygındır. Bu malzemeler, ışığa duyarlı rezin modifikasyonları içermektedir. Ancak, zamanla UV ışınları veya oral çevredeki nem gibi faktörlere maruz kaldıklarında, renk stabilitesinde kayıplar meydana gelebilir (Nejatifard, Panahandeh, Ghasemi, & Torabzadeh, 2022).

Polimer esaslı malzemeler, estetik özellikleri ve yapısal stabiliteleri ile dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, polimerizasyon sürecindeki reaksiyonların tamamlanamaması durumunda, uzun vadede renklenme riskleri oluşmaktadır.

Farklı kanal dolgu materyallerinin renk stabilitesi üzerine etkilerinin detaylı olarak incelenmesi, hem endodontik tedavi protokollerinin geliştirilmesi hem de estetik beklentilerin karşılanması açısından büyük önem taşımaktadır. Klinik uygulamalarda malzeme seçimi yapılırken, bu parametrelerin dikkate alınması gerekmektedir.

4. Renklenme sonrası estetik restorasyon seçenekleri

Endodontik tedavi sonrası diş renklenmesi, özellikle estetik bölgelerde, hastaların görünüm özgüveni ve genel memnuniyeti üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir. Bu sorunun giderilmesi için modern diş hekimliğinde çeşitli estetik restorasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin seçimi, dişin renklenme seviyesi, yapısal sağlığı ve hastanın beklentilerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

4.1. Diş Beyazlatma

Diş beyazlatma, renklenme tedavisinde minimal invaziv olması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. Vital dişlerde kullanılan beyazlatma ajanları, hidrojen peroksit veya karbamid peroksit bazlı formülasyonlar ile diş yapısındaki renk pigmentlerini oksidatif reaksiyonlarla değiştirerek renklenmeyi ortadan kaldırır (Kahler, 2022). Ancak, endodontik tedavi sonrası oluşan renklenmeler genellikle dişin iç dokularından kaynaklandığından, bu durum için 'internal bleaching' olarak bilinen kanal içi beyazlatma prosedürü uygulanır. Bu yöntemde genellikle sodyum perborat veya hidrojen peroksit gibi oksidatif ajanlar pulpa odasına yerleştirilerek renklenme giderilmeye çalışılır (Attin, Paque, Ajam, & Lennon, 2003).

Kanal içi beyazlatmada en sık kullanılan tekniklerden biri "walking bleach" yöntemidir. Bu prosedürde, düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit veya sodyum perborat ajanları kullanılır. Protokolde, beyazlatıcı ajan pulpa odasına yerleştirilir ve bir süre diş içinde bırakılır. Bu yöntem, nonvital dişlerde etkili bir beyazlatma sağlarken, diş servikal kök rezorpsiyonu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilebileceği için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (Kahler, 2022). Ayrıca, yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit kullanımıyla ilişkili olarak diş yapısında minimal de olsa zayıflama ve mikroçatlakların oluşabileceği bildirilmiştir (Plotino, Buono, Grande, Pameijer, & Somma, 2008).

Endodontik tedavi sonrası beyazlatma prosedürlerinin güvenli bir şekilde uygulanması için tedavi öncesinde kök kanalı dolgusunun sağlam olduğundan emin olunmalı ve beyazlatıcı ajanların pulpa odasında kalan kök dolgusu materyaliyle teması önlenmelidir. Ayrıca, beyazlatma sırasında termokatalitik tekniklerden kaçınılması ve düşük konsantrasyonlu ajanların tercih edilmesi önerilmektedir (Kahler, 2022).

Sonuç olarak, beyazlatma prosedürleri estetik kaygıların giderilmesinde etkili bir yöntem olmakla birlikte, hasta beklentileri ve tedavi seçenekleri hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılması gereklidir. Prosedür sonrası dişlerde oluşabilecek geri renklenme (shade rebound) dikkate alınmalı ve uzun dönem sonuçların ön görülemez olabileceği hastaya açıklanmalıdır (Attin et al., 2003; Plotino et al., 2008).

4.2. Seramik Laminate Veneer

Seramik laminate veneerler, daha ciddi renklenmelerde veya beyazlatma tedavisi ile yeterli sonuç alınamadığı durumlarda sıklıkla tercih edilen minimal invaziv bir estetik tedavi seçeneğidir. Dişin ön yüzeyine ince bir tabaka olarak uygulanırlar. Veneerler, dişte minimal preparasyon gerektirerek diş yapısını korumayı hedefler ve estetik bölgelerde doğal bir görünüm sağlar (Venâncio, Júnior,

& Dias, 2014). Seramik bazlı laminatlar, opalesans, transparanlık ve biyouyumluluk gibi üstün optik özellikleri nedeniyle en çok tercih edilen materyaller arasındadır (Bagis & Turgut, 2013). Bunun yanında, uzun ömürlülüğü ve biyolojik uyumluluğu sayesinde hastaların estetik beklentilerini karşılamakta oldukça başarılıdır (Cardoso, Cardoso, Decurcio, & Junior, 2011).

Seramik laminate veneerlerin uygulanmasında dikkat edilmesi gereken bazı sınırlamalar da bulunmaktadır. Örneğin, geri dönüşü olmayan diş preparasyonunun gerekmesi ve yüksek maliyet gibi faktörler, tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hastanın oral hijyen alışkanlıkları ve parafonksiyonel alışkanlıkları (örneğin bruksizm) tedavinin başarısını etkileyebilir ve bu durumlarda dikkatli bir planlama yapılması önerilir (Radz, 2011). Bununla birlikte, uygun şekilde planlanan ve uygulanan seramik laminate veneerlerin 10 yıllık başarı oranı %90'ın üzerinde olduğu belirtilmiştir (Venâncio et al., 2014).

Seramik laminate veneerler, yalnızca dişin rengini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda diş morfolojisi, şekli ve boyutundaki estetik kusurları düzeltmek için de etkili bir yöntem sunar. Uygun bir tedavi planı ve diş teknisyeni ile iyi bir iletişim, bu restorasyonların uzun vadeli başarısını ve öngörülebilirliğini artırır (Rocha, Marques, Fernandes, de Carvalho Cardoso, & de Torres, 2010).

4.3. Kompozit Laminate Veneer

Kompozit materyaller, estetik ve ekonomik bir çözüm sunması nedeniyle diş hekimliğinde sıklıkla tercih edilmektedir. Lokalize renklenmelerde, renk uyumu iyi bir kompozit materyal ile doğrudan restorasyon yapılabilir. Kompozit restorasyonlar, uygulama kolaylığı, düşük maliyet ve diş dokusunun korunması açısından önemli avantajlar sunar (Andreas, Osela, Maria, & Maria, 2015). Bununla birlikte, kompozit materyallerin optik özellikleri doğal diş dokularını taklit etme konusunda oldukça gelişmiş olmasına rağmen, koyu arka planlı diş yüzeylerini maskelemede sınırlılıklar gösterebilir (Baratieri, Araujo, & Monteiro Jr, 2007). Bu durum, özellikle ince katmanlar uygulandığında belirginleşir. Bu tür durumlarda opaklaştırıcılar (opaquers) kullanılarak koyu yüzeylerin etkisi azaltılabilir (Kim, Son, Cho, Lee, & Um, 2009).

Doğrudan kompozit veneer uygulamaları, minimal diş preparasyonu gerektirir ve tek seansta tamamlanabilir. Ancak, uzun vadede kompozit restorasyonların renk stabilitesi seramik materyallere kıyasla daha düşüktür ve zamanla cıalanma ihtiyacı doğabilir (Heydecke, Zhang, & Razzoog, 2001). Ayrıca, yüzeyin parlaklığını koruyabilmek için düzenli bakım ve cilalama prosedürlerinin uygulanması önerilmektedir (Gresnigt, Kalk, & Özcan, 2012).

Kompozit materyallerin kullanımı, doğru katmanlama teknikleri ile birleştirildiğinde doğal dentin ve mine dokularının görünümünü başarılı bir şekilde taklit edebilir. Bununla birlikte, diş rengi, opaklık ve ışık geçirgenliği gibi optik özelliklerin dikkate alınması, restorasyonların estetik başarısını artırır (Baratieri et al., 2007). Yapılan çalışmalar, opaklaştırıcı katmanının doğru kalınlıkta uygulanmasının ve üzerine stratifiye edilen kompozit katmanlarının doğal bir görünüm sağladığını göstermektedir (Kim et al., 2009).

Sonuç olarak, kompozit restorasyonlar, ekonomik ve minimal invaziv bir çözüm sunar. Ancak, uzun dönemde estetik sonuçların korunması için düzenli bakım ve uygun hasta eğitimi önem taşımaktadır (Gresnigt et al., 2012).

5. Sonuç

Endodontik tedavi, diş sağlığını korumak için kritik bir uygulama olmakla birlikte, özellikle görünür bölgelerde estetik sorunlara yol açabilen diş renklenmesi gibi zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bu derlemede, tedavi sonrası renklenmenin kanal dolgu materyalleri, irrigasyon solüsyonları ve bu materyallerin diş dokuları ile etkileşiminden kaynaklanan çok faktörlü yapısı detaylı bir şekilde ele alınmıştır. Özellikle kalsiyum silikat bazlı materyaller gibi modern endodontik malzemeler, renk değişikliğini en aza indirme konusunda ümit vaat etmektedir; ancak, estetik ve fonksiyonel sonuçların tam anlamıyla optimize edilmesi için daha fazla gelişmeye ihtiyaç vardır.

Renklenmeyi önlemek adına doğru materyal seçimi ve hassas klinik protokollere uyum büyük önem taşımaktadır. Renklenme meydana geldikten sonra ise intra koronal beyazlatma, seramik laminate veneer ve kompozit veneer gibi estetik çözümler, sorunun şiddetine ve hasta beklentilerine göre etkili sonuçlar sunmaktadır. Bununla birlikte, bu tedavilerin uzun vadeli başarısı düzenli bakım ve hasta eğitimi ile doğrudan ilişkilidir.

Gelecekteki araştırmalar, daha yüksek renk stabilitesine sahip yenilikçi materyallerin geliştirilmesine ve mevcut restoratif çözümlerin uzun dönem klinik etkinliğinin değerlendirilmesine odaklanmalıdır. Böylelikle, hem fonksiyonel hem de estetik gereksinimlerin karşılanmasıyla hasta memnuniyeti artırılabilir ve endodontik tedavilerin genel başarısı desteklenebilir.

Referanslar

- Ahmed, H., & Abbott, P. (2012). Discolouration potential of endodontic procedures and materials: a review. *International endodontic journal*, 45(10), 883-897.
- Andreas, S., Osela, V., Maria, A., & Maria, A. (2015). Masking the discolored enamel surface with opaquers before direct composite veneering. *J Dent Oral Disord Ther*, 3(3), 1-8.
- Attin, T., Paque, F., Ajam, F., & Lennon, A. (2003). Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *International endodontic journal*, 36(5), 313-329.
- Bagis, B., & Turgut, S. (2013). Optical properties of current ceramics systems for laminate veneers. *Journal of dentistry*, 41, e24-e30.
- Baratieri, L. N., Araujo, E., & Monteiro Jr, S. (2007). Color in natural teeth and direct resin composite restorations: Essential aspects. *European Journal of Esthetic Dentistry*, 2(2).
- Bueso, V., Parikh, N., Terlier, T., Holland, J. N., Sarmast, N. D., & Jeong, J. W. (2022). Comparative evaluation of intermediate solutions in prevention of brown precipitate formed from sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate. *Clinical and experimental dental research*, 8(6), 1591-1597.
- Cardoso, P. C., Cardoso, L. C., Decurcio, R. A., & Junior, L. M. (2011). Restabelecimento estético funcional com laminados cerâmicos. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 20(52).
- Drews, D.-J., Nguyen, A. D., Diederich, A., & Gernhardt, C. R. (2023). The interaction of two widely used endodontic irrigants, chlorhexidine and sodium hypochlorite, and its impact on the disinfection protocol during root canal treatment. *Antibiotics*, 12(3), 589.
- Ekici, M. A., Ekici, A., Kaskatı, T., & Helvacıoğlu Kıvanç, B. (2019). Tooth crown discoloration induced by endodontic sealers: a 3-year ex vivo evaluation. *Clinical oral investigations*, 23, 2097-2102.
- El Sayed, M. A. A., & Etemadi, H. (2013). Coronal discoloration effect of three endodontic sealers: An: in vitro: spectrophotometric analysis. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 16(4), 347-351.
- Gresnigt, M. M., Kalk, W., & Özcan, M. (2012). Randomized controlled split-mouth clinical trial of direct laminate veneers with two micro-hybrid resin composites. *Journal of dentistry*, 40(9), 766-775.
- Heydecke, G., Zhang, F., & Razzoog, M. E. (2001). In vitro color stability of double-layer veneers after accelerated aging. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(6), 551-557.

- Ioannidis, K., Beltes, P., Lambrianidis, T., Kapagiannidis, D., & Karagiannis, V. (2013). Crown discoloration induced by endodontic sealers: spectrophotometric measurement of Commission International de l'Eclairage's L*, a*, b* chromatic parameters. *Operative Dentistry*, 38(3), E91-E102.
- Kahler, B. (2022). Present status and future directions—Managing discoloured teeth. *International endodontic journal*, 55, 922-950.
- Kim, S. J., Son, H. H., Cho, B. H., Lee, I. B., & Um, C. M. (2009). Translucency and masking ability of various opaque-shade composite resins. *Journal of dentistry*, 37(2), 102-107.
- Krastl, G., Allgayer, N., Lenherr, P., Filippi, A., Taneja, P., & Weiger, R. (2013). Tooth discoloration induced by endodontic materials: a literature review. *Dental Traumatology*, 29(1), 2-7.
- Lenherr, P., Allgayer, N., Weiger, R., Filippi, A., Attin, T., & Krastl, G. (2012). Tooth discoloration induced by endodontic materials: a laboratory study. *International endodontic journal*, 45(10), 942-949.
- Llena, C., Herrero, A., Lloret, S., Barraza, M., & Sanz, J. L. (2023). Effect of calcium silicate-based endodontic sealers on tooth color: A 3-year in vitro experimental study. *Heliyon*, 9(2).
- Marciano, M. A., Duarte, M. A. H., & Camilleri, J. (2015). Dental discoloration caused by bismuth oxide in MTA in the presence of sodium hypochlorite. *Clinical oral investigations*, 19, 2201-2209.
- Meincke, D. K., Prado, M., Gomes, B. P. F., Della Bona, A., & Sousa, E. L. R. (2013). Effect of endodontic sealers on tooth color. *Journal of dentistry*, 41, e93-e96.
- Meshari Ali, M. A. (2022). Causes of Discoloration of Dental Fillings in Adults: A Systematic Review. *Saudi J Oral Dent Res*, 7(12), 359-367.
- Mohammadi, Z., & Abbott, P. (2009). The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *International endodontic journal*, 42(4), 288-302.
- Mortenson, D., Sadilek, M., Flake, N., Paranjpe, A., Heling, I., Johnson, J., & Cohenca, N. (2012). The effect of using an alternative irrigant between sodium hypochlorite and chlorhexidine to prevent the formation of para-chloroaniline within the root canal system. *International endodontic journal*, 45(9), 878-882.
- Nejatifard, M., Panahandeh, N., Ghasemi, A., & Torabzadeh, H. (2022). Effect of delayed light-curing on solubility, color stability, and opacity of Fuji II LC glass ionomer cement. *Brazilian Dental Science*, 25(2).
- Palma, P. J., Marques, J. A., Santos, J., Falacho, R. I., Sequeira, D., Diogo, P., . . . Santos, J. M. (2020). Tooth discoloration after regenerative endodontic procedures with calcium silicate-based cements—An ex vivo study. *Applied Sciences*, 10(17), 5793.

- Plotino, G., Buono, L., Grande, N. M., Pameijer, C. H., & Somma, F. (2008). Nonvital tooth bleaching: a review of the literature and clinical procedures. *Journal of endodontics*, 34(4), 394-407.
- Radz, G. M. (2011). Minimum thickness anterior porcelain restorations. *Dental Clinics of North America*, 55(2), 353-370.
- Ramos, J. C., Palma, P. J., Nascimento, R., Caramelo, F., Messias, A., Vinagre, A., & Santos, J. M. (2016). 1-year in vitro evaluation of tooth discoloration induced by 2 calcium silicate-based cements. *Journal of endodontics*, 42(9), 1403-1407.
- Rocha, S. S., Marques, J. L. S., Fernandes, C. M. d. O., de Carvalho Cardoso, P., & de Torres, É. M. (2010). Reabilitação estética-funcional com ajuste prévio da oclusão em relação cêntrica. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 19(51).
- Savaris, J. M., Czornobay, L. F. M., Dotto, M. E. P., Santos, P. S., Garcia, L. d. F. R., Vitali, F. C., & Teixeira, C. d. S. (2024). Tooth Discoloration Induced by Endodontic Sealers of Different Chemical Bases: A Systematic Review. *Brazilian dental journal*, 35, e24-6021.
- Shokouhinejad, N., Nekoofar, M. H., Pirmoazen, S., Shamshiri, A. R., & Dummer, P. M. (2016). Evaluation and comparison of occurrence of tooth discoloration after the application of various calcium silicate-based cements: an ex vivo study. *Journal of endodontics*, 42(1), 140-144.
- Vallés, M., Roig, M., Duran-Sindreu, F., Martínez, S., & Mercadé, M. (2015). Color stability of teeth restored with Biodentine: a 6-month in vitro study. *Journal of endodontics*, 41(7), 1157-1160.
- Venâncio, G. N., Júnior, R. R. G., & Dias, S. T. (2014). Conservative esthetic solution with ceramic laminates: literature review. *RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia*, 11(2), 185-191.
- Zehnder, M. (2006). Root canal irrigants. *Journal of endodontics*, 32(5), 389-398.



BÖLÜM 15

Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Kardiyometabolik Sonuçları

***Özlem Doğan¹ & Neşe Çınar² &
Bülent Okan Yıldız³***

¹ S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İstanbul Orcid: 0000-0001-9953-2231

² Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Muğla. Orcid: 0000-0002-0429-2317

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara Orcid: 0000-0003-1797-7662

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen bir endokrinopatidir (1). Oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü gibi karakteristik bulguları olmasına rağmen semptom ve bulguların heterojenliği ve tanı kriterleriyle ilgili tartışmaların devam etmesi tanısını zorlaştırmaktadır. Patogenezinde nöroendokrin bozukluklar, ovaryen bozukluklar ve insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir. PKOS, doğurganlık çağındaki etkilerinin yanında uzun dönem kardiyometabolik sağlık üzerine etkili olabilecek diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık riski ile de ileri yaşlarda etkisi devam edebilecek bir sendromdur. Tedavisinde ön planda oral kontraseptifler (OK), anti-androjen ilaçlar ve metformin kullanılmaktadır. OK'lerin her ne kadar oligo-anovulasyon ve hiperandrojenemi tedavisinde etkin olduğu gösterilse de (2) glukoz metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda uzun süreli çalışma, OK kullanımının uzun dönem riskler açısından koruyucu olduğunu düşündürmesine rağmen, mevcut çalışmalar genel yargıya varmak için yeterli değildir. Tüm hayatı etkileyen bu sendromda, gerek hastalığın kendisinin gerekse tedavilerin mevcut sağlık risklerine etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız, retrospektif olarak en az 2 yıl takibi olan PKOS hastalarının, klinik ve kardiyometabolik parametrelerinin zamanla ve ilaç kullanımıyla değişimini araştırmaktır.

2. HASTALAR VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya, 2004-2011 yılları arasında, adet düzensizliği ve/veya tüylenme artışı şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurmuş, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış ve en az 2 yıllık poliklinik takibi olan hastalar dahil edilmiştir. Bu açıdan yapılan retrospektif taramalarda 472 hastanın dosyası gözden geçirilip, kriterlere uyan 90 hasta çalışmaya alınmıştır. Hasta bilgilerine, hasta dosyaları ve hastane sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri standardize edilmiş bir form kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanı yaşı ve tarihi, son vizit yaşı ve tarihi, takip süresi, ilk ve son vizitlerindeki boy, vücut ağırlığı (VA), bel ve kalça çevreleri, kan basıncı, mFG skorlaması, testosteron, SHBG, 75 gr OGTT 0. dk ve 120. dk glukoz, 0. dk insülin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri alınmıştır. Bu değerler üzerinden vücut kütle indeksi (VKİ), bel kalça oranı

(BKO), serbest androjen indeksi (FAI) ve homeostatik model-insulin direnci (HOMA-IR) hesaplanmıştır.

Hastaların ayrıca aile öyküleri (PKOS ve diyabet açısından) ve ilaç öyküleri (OK, metformin, spironolakton kullanımı ve süresi) ile ilgili dosyalarından ayrıntılı bilgiler edinilmiştir.

2.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelenmiştir.

Bulgular ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. İlk vizit ve son vizit arasındaki değişiklikler iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired Sample T Test), iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent Sample T Test) kullanılmıştır.

Bağımsız değişkenlerin değişimler üzerindeki etkisi çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel özelliklerine bakıldığında ortalama tanı yaşı 21.3 ± 4.4 yıl, son vizit yaşı 25.1 ± 4.8 yıl, ortalama takip süresi 43.8 ± 23.8 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 86'sında OK veya OK kombinasyon (metformin ve/veya spironolakton) kullanım öyküsü mevcuttur. Ortalama OK kullanım süresi 31.7 ± 24 ay olarak tespit edilmiştir. OK olarak EE/DRSP veya EE/CA preparatlarının kullanıldığı görülmüştür. Seksen hastada EE/DRSP, 30 hastada EE/CA, 24 hastada da her ikisini de kullanım öyküsü mevcuttur. Retrospektif tarama sırasında çalışmaya dahil edilen hastalardan 1'inde derin ven trombozu, 3'ünde memede fibrokistik hastalık öyküsü nedeniyle OK kullanılmadığı görülmüştür. OK kullanımı olmayan 4 hasta çıkarıldığında da toplam grupla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların aile hikayelerine bakıldığında %50'sinin ailesinde diyabet hikayesi, %18.9'unun ise PKOS hikayesi mevcuttur.

OK kullanımı olan 43 hastanın ortalama takip süresi 38.9 ± 19.7 ay, ortalama OK kullanım süresi 27.3 ± 20.4 ay ve son vizitlerinde OK kullanımı devam eden hastaların oranı da %41.9 olarak bulunmuştur. OK kombinasyon kullanımı olan diğer 43 hastanın ise ortalama takip süresi 48.9 ± 27.1 ay, OK kullanım süresi 36.1 ± 26.7 ay ve son vizitlerinde OK kullanımı devam eden hastaların oranı da

%53.5 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon olarak metformin alan 23 hasta olup ortalama metformin kullanım süreleri 21.4 ± 11.4 ay, spironolakton alan 23 hastanın ise ortalama spironolakton kullanım süresi 20.6 ± 9.0 ay olarak tespit edilmiştir. Üç hastanın hem metformin hem de spironolakton kullanımı mevcuttur.

Hastaların takip süresi boyunca, kan basınçları dışında tüm klinik bulgularında anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerindeki Klinik Parametreleri

Değişkenler	Tanı	Son Vizit	<i>p</i> değeri
VA (kg)	64.3±12.1	66.1±13.2	0.011
VKİ (kg/m ²)	24.3±4.6	24.9±5.0	0.014
Bel Çevresi (cm)	79.7 ± 11.7	83.9 ± 13.4	0.001
BKO	0.79±0.078	0.81±0.079	0.021
mFG skoru	9.0±5.9	4.6±4.3	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	115.5±15.1	113.1±11.4	0.166
Diastolik KB (mmHg)	75.3±8.0	74.5±8.3	0.509
VA:Vücut ağırlığı, VKİ:Vücut kitle indeksi, BKO:Bel-kalça oranı, mFG:Modifiye Ferriman-Gallwey, KB:Kan basıncı			

İlaç kullanımına göre klinik parametrelerin değişimlerine bakıldığında ise OK grubunda VA, VKİ, bel çevresinde artma, mFG skoru ve sistolik kan basıncında azalma yönünde istatistiksel anlamlı değişimler olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Hastaların İlaç Kullanımlarına Göre Klinik Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi ile Gruplar Arası Değişimlerin Değerlendirilmesi							
	OK Kullanımı (n:43)			OK Kombinasyon Kulla- nımı (n:43)			<i>p</i> Fark
	Tanı	Son Vi- zit	<i>p</i>	Tanı	Son Vi- zit	<i>p</i>	
VA (kg)	64.2 ±13.7	67.3 ±15.2	0.001	64.7 ±11.1	65.1 ±11.4	0.681	0.059
VKİ (kg/m ²)	23.9 ±5.0	25.0 ±5.6	0.002	24.7 ±4.4	24.9 ±4.6	0.694	0.064
Bel Çevresi (cm)	78.4 ±12.6	82.9 ±14.6	0.019	81.3 ±10.6	85.4 ±12.3	0.021	0.859
BKO	0.78 ±0.08	0.80 ±0.08	0.231	0.80 ±0.07	0.83 ±0.07	0.012	0.503
mFG	8.1±6.0	4.9±4.7	0.001	9.9±6.1	4.3±4.0	<0.001	0.200
Sistolik KB (mmHg)	117.9 ±14.3	111.0 ±11.9	0.013	113.9 ±12.1	115.0 ±11.4	0.633	0.026
Diastolik KB (mmHg)	74.9 ±8,5	73.7 ±8.2	0.428	75.7 ±7.9	75.6 ±8.7	0.949	0.647
VA:Vücut ağırlığı, VKİ:Vücut kitle indeksi, BKO:Bel-kalça oranı, mFG:Modifiye Ferriman-Gallwey, KB:Kan basıncı, OK: Oral kontraseptif							

Hastaların hormonal ve biyokimyasal değerlerine bakıldığında da testosteron, SHBG, FAI, OGTT 0. dk glukoz, total kolesterol, LDL ve HDL değerlerinde anlamlı değişimler olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerindeki Hormonal ve Biyokimyasal Parametreleri				
Değişkenler	Tanı	Son Vizit	Hasta Sayısı	p değeri
Testosteron (ng/dl)	58.2 ± 25.4	40,6 ± 20.7	89	<0.001
SHBG (nmol/l)	34.9 ± 22.6	98.0 ± 75.3	83	<0.001
FAI	7.97 ± 5.66	2.74 ± 2.93	82	<0.001
OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	84.2 ± 12.4	88.0 ± 9.4	89	0.014
OGTT 120.dk Glukoz (mg/dl)	95.4 ± 23.0	94.5 ± 23.8	71	0.800
Açlık İnsulin (μIU/ml)	12.8 ± 6.3	13.1 ± 6.0	68	0.743
HOMA-IR	2.77 ± 1.55	2.86 ± 1.38	68	0.661
T.Kolesterol (mg/dl)	167.1 ± 33.9	195.2 ± 42.2	86	<0.001
LDL (mg/dl)	95.6±29.5	113.4 ± 32.4	86	<0.001
HDL (mg/dl)	56.2 ± 12.9	64.4 ± 18.8	86	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	88.8 ± 43.2	97.5 ± 55.3	86	0.149
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI: Serbest androjen indeksi, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR Homeostatik model-insulin direnci:, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein				

Hormonal ve biyokimyasal değişimlerin ilaç kullanımına göre değerlendirilmesinde OK ve OK kombinasyon gruplarında toplam gruba benzer şekilde testosteron, SHBG, FAI ve lipid profili değişimleri gözlenirken, yalnızca OK kombinasyon grubunda toplam gruba benzer olarak OGTT 0. dk. glukoz değerlerinde istatistiksel anlamlı artış olduğu görülmüştür. Grupların birbiriyle karşılaştırmasında ise OK kombinasyon grubunun HDL yükselmesinde daha etkin olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Hastaların İlaç Kullanımlarına Göre Hormonal ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi ile Gruplar Arası Değişimlerin Değerlendirilmesi							
	OK Kullanımı (n:43)			OK Kombinasyon Kulla- nımı (n:43)			p Fark
	Tanı	Son Vi- zit	p	Tanı	Son Vi- zit	p	
Testosteron (ng/dl)	59.2 ±26.1	40.8 ±21.9	<0.001	57.9 ±26.0	42.1 ±19.9	<0.001	0.661
SHBG (nmol/l)	37.9 ±21.1	91.6 ±74.8	<0.001	32.4 ±24.6	110.3 ±75.8	<0.001	0.142
FAI	7.24 ±5.99	2.70 ±2.87	<0.001	8.82 ±5.45	2.73 ±3.10	<0.001	0.178
OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	85.3 ±13.5	88.6 ±9.3	0.192	82.4 ±11.3	87.2 ±9.7	0.025	0.774
OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	94.9 ±22.2	90.8 ±19.9	0.393	95.1 ±23.2	100.3 ±26.8	0.338	0.206
Açlık İnsu- lin (µIU/ml)	12.0 ±6.8	12.6 ±6.8	0.585	14.1 ±5.8	13.9 ±5.3	0.929	0.793
HOMA-IR	2.66 ±1.75	2.71 ±1.47	0.832	2.94 ±1.38	3.07 ±1.29	0.689	0.903
T. Kolesterol (mg/dl)	167.4 ±30.0	193.9 ±40.7	<0.001	167.0 ±38.7	197.9 ±44.0	<0.001	0.518
LDL (mg/dl)	95.5 ±25.0	114.9 ±30.3	<0.001	96.6 ±34.4	112.5 ±34.8	<0.001	0.478
HDL (mg/dl)	58.6 ±12.6	63.1 ±18.9	0.035	53.6 ±13.1	66.3 ±19.2	<0.001	0.009
Trigliserit (mg/dl)	81.1 ±31.9	90.3 ±41.0	0.104	97.5 ±53.5	107.8 ±69.0	0.382	0.926
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI: Serbest androjen indeksi, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR: Homeostatik model - insulin direnci, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, OK: Oral kontraseptif							

Hastaların fenotiplerine göre incelemesinde takip boyunca HA+PKO ve OA+PKO fenotiplerinde VA ve VKİ'lerinde anlamlı değişimler olmuştur. Fenotiplerde değişim gösteren diğer parametre mFG değeridir. Fenotiplerin hiçbirinde

sistolik kan basınçlarında değişim gözlenmezken, yalnızca HA+OA fenotipinde diastolik kan basıncında düşme yönünde bir değişim olduğu izlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların Fenotiplerine Göre Klinik Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi				
Fenotip		Tanı	Son Vizit	P
HA+OA+PKO (42 / 90)	VA (kg)	64.0±13.0	64.6±13.7	0.454
	VKİ (kg/m²)	24.1±4.8	24.3±4.9	0.553
	Bel Çevresi (cm)	80.5±11.5	83.5±13.4	0.056
	BKO	0.80±0.07	0.81±0.07	0.362
	mFG	9.7±5.8	5.4±4.8	<0.001
	Sistolik KB (mmHg)	114.5±12.0	112.2±11.9	0.407
	Diastolik KB (mmHg)	74.1±7.3	73.7±7.9	0.795
HA+OA (19 / 90)	VA (kg)	64.6±10.7	65.4±11.6	0.665
	VKİ (kg/m²)	24.4±4.2	24.7±4.1	0.704
	Bel Çevresi (cm)	77.5±7.9	84.1±12.0	0.069
	BKO	0.78±0.06	0.83±0.08	0.053
	mFG	11.3±6.1	5.1±5.1	0.003
	Sistolik KB (mmHg)	120.3±14.2	116.4±7.7	0.229
	Diastolik KB (mmHg)	80.3±7.4	75.7±6.7	0.031
HA+ PKO (17 / 90)	VA (kg)	65.0±10.5	69.7±11.5	0.032
	VKİ (kg/m²)	24.9±4.1	26.8±4.8	0.033
	Bel Çevresi (cm)	80.1±13.1	83.1±14.4	0.266
	BKO	0.79±0.08	0.80±0.07	0.702
	mFG	10.3±4.2	4.6±2.6	0.001
	Sistolik KB (mmHg)	115.4±16.2	113.7±13.6	0.720
	Diastolik KB (mmHg)	74.9±9.3	75.7±9.3	0.784
OA+PKO (12 / 90)	VA (kg)	63.8±14.2	67.9±16.5	0.044
	VKİ (kg/m²)	23.8±5.6	25.1±6.8	0.041
	Bel Çevresi (cm)	80.1±16.5	85.8±16.4	0.174
	BKO	0.78±0.11	0.82±0.10	0.312
	mFG	1.3±1.6	1.3±1.4	1
	Sistolik KB (mmHg)	112.8±11.1	110.8±12.0	0.679

	Diastolik KB (mmHg)	72.7±7.8	74.2±10.8	0.681
VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, BKO: Bel-kalça oranı, mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey, KB: Kan basıncı, HA: Hiperandrojenizm, OA: Oligo-anovulasyon, PKO: Polikistik over				

Fenotiplerin hormonal ve biyokimyasal değerlerinde bakıldığında da benzer şekilde tüm fenotiplerde testosteron, SHBG ve FAI anlamlı değişimler gözlenmiştir. Toplam grubun aksine OGTT 0. dk glukozda hiçbir fenotipte değişim olmadığı görülmüştür. Lipid profillerinde de HA+OA+PKO ve HA+OA'da toplam grupla benzer değişimler gözlenirken, HA+PKO grubunda total kolesterol ve LDL değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim olmuştur. OA+PKO grubunda ise lipid profili üzerinde belirgin etki gösterilememiştir.

Tablo 6. Hastaların Fenotiplerine Göre Hormonal ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi				
Fenotip		Tanı	Son Vizit	P
HA+OA+PKO (42 / 90)	Testosteron (ng/dl)	62.8±30.1	45.7±22.5	0.001
	SHBG (nmol/l)	33.5±22.6	99.1±75.7	<0.001
	FAI	8.77±5.64	3.40±3.91	<0.001
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	84.0±12.1	86.6±8.7	0.167
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	95.9±22.2	91.9±19.5	0.443
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.4±6.3	13.5±6.3	0.347
	HOMA-IR	2.64±1.47	2.90±1.38	0.280
	T. Kolesterol (mg/dl)	163.3±35.7	191.5±41.5	<0.001
	LDL (mg/dl)	92.6±32.0	110.6±33.3	<0.001
	HDL (mg/dl)	54.7±14.9	63.0±18.8	0.001
	Trigliserit (mg/dl)	82.6±37.1	97.7±69.6	0.126
HA+OA (19 / 90)	Testosteron (ng/dl)	60.5±21.0	45.1±23.7	0.036
	SHBG (nmol/l)	33.8±29.7	95.4±76.6	0.001
	FAI	9.45±6.14	2.47±1.40	<0.001
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	81.5±12.6	85.4±9.4	0.303
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	101.5±29.8	99.2±28.3	0.790
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.3±5.0	12.2±4.8	0.959

	HOMA-IR	2.53±1.21	2.64±1.13	0.765
	T. Kolesterol (mg/dl)	175.7±28.8	213.2±38.1	<0.001
	LDL (mg/dl)	101.4±24.4	126.5±26.5	<0.001
	HDL (mg/dl)	56.7±11.4	68.5±18.4	0.002
	Trigliserit (mg/dl)	110.0±64.7	104.8±42.2	0.738
HA+PKO (17 / 90)	Testosteron (ng/dl)	58.9±18.9	35.4±10.0	<0.001
	SHBG (nmol/l)	34.7±13.1	90.0±64.8	0.009
	FAI	7.15±5.87	2.23±1.45	0.007
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	88.1±12.4	92.1±7.0	0.274
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	90.0±24.2	89.3±15.2	0.866
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	15.2±7.3	14.8±6.3	0.877
	HOMA-IR	3.55±2.14	3.41±1.66	0.862
	T. Kolesterol (mg/dl)	164.0±36.8	183.3±44.8	0.014
	LDL (mg/dl)	92.2±27.6	106.6±33.0	0.017
	HDL (mg/dl)	59.1±9.8	61.8±16.5	0.471
	Trigliserit (mg/dl)	79.4±6.6	88.5±11.2	0.411
OA+PKO (12 / 90)	Testosteron (ng/dl)	38.1±10.0	23.5±5.2	0.002
	SHBG (nmol/l)	41.2±19.6	107.3±89.9	0.015
	FAI	4.05±2.53	1.58±1.24	0.004
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	83.7±13.4	91.7±12.5	0.214
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	90.0±24.2	89.3±15.2	0.866
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	13.1±7.4	11.5±7.3	0.625
	HOMA-IR	2.95±1.71	2.49±1.49	0.461
	T. Kolesterol (mg/dl)	169.8±32.8	193.8±45.1	0.067
	LDL (mg/dl)	100.8±32.0	110.9±35.8	0.240
	HDL (mg/dl)	57.0±11.8	65.9±22.8	0.062
	Trigliserit (mg/dl)	87.5±29.0	96.5±31.3	0.281
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI: Serbest androjen indeksi, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR: Homeostatik model –insulin direnci, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HA: Hiperandrojenizm, OA: Oligo-anovulasyon, PKO: Polikistik over				

4.TARTIŞMA

PKOS'lu hastaların uzun dönem kardiyometabolik parametrelerindeki değişimi araştırdığımız bu çalışmada OK kullanımıyla beraber hastaların antropometrik değerlendirmelerinde VA, VKİ, bel çevresi ve BKO'da artış olduğu, bunun PKOS'un doğal seyrinin sonucu olabileceği gibi diğer çalışmalarda desteklenmesine rağmen (3,4,5) OK kullanımıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer çalışmalara benzer şekilde glukoz metabolizması üzerinde klinik açıdan anlamlılığı şüpheli minimal açlık kan şekeri yükselmesi dışında olumsuz bir etkinin oluşmadığı ve hastaların glukoz toleranslarında ve metabolik sendrom sıklıklarında zamanla farklılık saptanmadığı görülmüştür (6). OK kullanımıyla total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerindeki istatistiksel anlamlı artışa trigliserit yüksekliliği eşlik etmemektedir. Tedavi gruplarında OK kombinasyon grubunun muhtemelen içeriğindeki metforminin etkisiyle HDL düzeyleri üzerinde ekstra bir artış yarattığı görülmüştür. Bu etki başka çalışmalarda da tespit edilmiştir (7). Yapılan başka çalışmalarda da lipid metabolizması üzerinde OK'lerin değişik etkileri ortaya çıkmıştır (8,9). Bu çeşitliğin en önemli nedenlerinden biri OK preparatları içindeki değişik progesteron içerikleri olabilir. Hiperandrojenemi ve hirsutizm için de değerlendirilen hastalarda OK kullanımıyla anlamlı düzelme sağlandığı tespit edilmiştir (10). OK kullanımının mevcut etkileri GnRH salınımı inhibisyonu, FSH ve LH baskılanması nedeniyle follikulogenez, ovulasyon ve ovaryen androjen üretimi inhibisyonu, ACTH baskılanması nedeniyle adrenal androjen inhibisyonu, albumin düzeylerinde düşme yaparak albumine sıkı bağlanan DHEAS düzeylerinde azalma, içeriğindeki östrojenin etkisiyle SHBG düzeylerinde artış ve dolayısıyla serbest androjen düzeyinde azalma ve 5- α redüktaz inhibisyonuyla periferik androjen üretiminde azalma ile oluşur. Bizim çalışmamızda OK kullanımının mevcut faydaları yanında kombinasyon içindeki anti-androjenik etkinliğe sahip DRSP ve CA'nın da etkisi olduğu düşünülmektedir. CA anti-glukokortikoid ve anti-androjenik etkiye, DRSP ise anti-minerelokortikoid ve anti- androjenik etkiye sahiptir. DRSP'nin androjen reseptör blokajının yanı sıra SHBG üretimi üzerinde de daha olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (11) PKOS fenotipleri açısından yapılan diğer bir değerlendirmede özellikle hiperandrojenizmi olan fenotiplerde OK kullanımının bu açıdan fayda sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak daha ılımlı gibi görünen 2 fenotipte (HA+PKO ve OA+PKO) izlemde BKO ve insulin direncinde artışın eşlik etmediği vücut ağırlığı ve VKİ artışı dikkati çekmiştir. Bu fenotiplerdeki vücut ağırlığı ve VKİ artışları, OK kullanımının OK kombinasyon kullanımına göre bu hastalarda daha yoğun olması ile ilişkili olabilir.

Mevcut bulgulara göre OK kullanımı PKOS hastalarının tedavisine olumlu katkıda bulunmaktadır. Ancak PKOS’da OK kullanımının kardiyometabolik etkileri yönünden özellikle fenotip farklılıklarının da dikkate alındığı daha uzun süreli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jul;85(7):2434-8. PubMed PMID: 10902790.
2. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2005 May-Jun;11(3):277-91. PubMed PMID: 15790599
3. Paquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clinical Endocrinology*. 1999 Apr;50(4):517-27. PubMed PMID: 10468913.
4. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2008 Jan;26(1):111-20. PubMed PMID: 18181089.
5. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY, Bozdog G, Yildiz BO. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013 Mar;87(3):358-62. PubMed PMID: 22898361.
6. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2012 Oct;98(4):1053-9. PubMed PMID: 22795636
7. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Gambacciani M, Genazzani AR. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010 Oct;94(5):1793-8. PubMed PMID: 19931080.
8. Ozdemir S, Gorkemli H, Gezginc K, Ozdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008 Oct;103(1):44-9. PubMed PMID: 18635183.
9. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2012 Aug 28. PubMed PMID: 22928702.

10. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 2001 Jan;16(1):36-42. PubMed PMID: 11139533
11. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jun;89(6):2817-23. PubMed PMID: 15181063.



BÖLÜM 16

Kekiğin Farmakolojik Tedavide Kullanımı

Osman Kukula¹

¹ Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun,
ORCID: 0000-0001-5

1.Giriş

Kekik; tarihin bazı dönemlerinde güzel kokusu nedeniyle insanlarda sinirleri yatıştıran, aynı zamanda mikrop öldürücü olarak da kullanılmış olan bir bitkidir(1). Kekik yağı ağız hijyeni için gargara suyu şeklinde, yaralar için antiseptik olarak, öksürük için çay olarak da kullanılmıştır(1). Ülkemizde daha çok baharat şeklinde tüketimi mevcuttur(1).

Bitkilerin antiseptik, antimikrobiyal ve diğer terapötik uygulamaları tarihi yönden iyi bilinmektedir, binlerce yıl boyunca tüm uygarlıklar tarafından yaygın bir şekilde kullanılmışlardır(2). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun yaklaşık olarak %80'i birincil sağlık bakımı için tıbbi bitkilere güveniyor(2). Kekiğin aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır, yan etki oluşumuna sebebiyet verebilir. Tüm bitkisel ürünlerin aşırı kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

2. Kekiğin kullanım alanları

Kekiğin esansiyel yağlarının kullanımı yaygındır; kozmetikte, parfümlerde, saç ve vücut bakım ürünlerinde, diş macunlarında ve antiseptik ağız solüsyonlarında kullanılır ve ayrıca ev temizlik ürünleri ve oda spreylerinde de kullanılır(2). Esansiyel yağların çeşitli amaçlarla kullanımları mevcuttur; antimikrobiyal, anti-oksidan, anti-inflamatuar, analjezik, antikanser, sedatif, spazmolitik, yara iyileşmesi, immünomodülatör, anti-alerjik, gastroprotektif, yaşlanma karşıtı, antidepresif, ağrı kesici gibi(2). Yanı sıra kekiğin antiparaziter, diüretik, terletici olarak kullanımı da bulunmaktadır(3). Diyetlere eklenen kekik, besinlerin sindirilebilirliğini ve sindirim enzimlerinin aktivitesini artırabilir(3). Kekik, yüksek timol içeriği ve etnofarmakolojik önemi nedeniyle en çok çalışılan tıbbi bitkilerden biridir(3).

3. Kekiğin etkileri

Kekik yağının kanıtlanmış terapötik özellikleri vardır, anti-inflamatuar mekanizmalara sahiptir(4). Ek olarak, kekik yağı ve türevlerinin diğer ilaçlarla birlikte sinerjik formülasyonları araştırılabilir(4). Anti-inflamatuar etkinliğinden faydalanmak için yaygın olarak kullanılan kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir(4). Sentetik kortikosteroidlerden ve kekik yağı bileşenlerinden oluşan formülasyonlar, sentetik bileşenin daha düşük konsantrasyonlarına izin verebilir ve yalnızca sentetik ilaçlar kullanıldığında tipik olarak görülen yan etkilerde bir azalma sağlayabilir(4).

Kekik polifenollerinin anti-inflamatuar özellikleri ve probiyotik aktiviteleri nedeniyle kekik özütü, ülseratif kolitin hafifletilmesine katkıda bulunur(5). Kekik

özütünün birincil bileşeni olan timol'un anti-inflamatuar özellikleri vardır(5). Kekik özütü uygulamasının farelerde yüksek yağ içerikli diyetin neden olduğu kilo alımını, yiyecek tüketimlerini etkilemeden azalttığı gözlenmiştir(5). İlâveten kekik özütü tedavisi; AST, ALT ve LDL kolesterol gibi karaciğer fonksiyonuyla ilgili belirteçlerin seviyelerini önemli ölçüde azaltırken, HDL kolesterol seviyelerini önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir(5). Aynı zamanda kekik özütü, karaciğer hasarını azaltmaktadır(5). 100 mg/kg kekik özütünün obezite tedavisinde yağ yüzdesini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir(5).

Maliyet açısından avantajlı bir doğal ilaç olan kekik gargarasının kimyasal antiseptikler kadar etkili olduğu gözlenmiştir; bu da periodontal tedavide ve kötü nefesin tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir(6). Kekik gargarasının ilâveten dış eti iltihabının tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir(6).

Tıbbi ve aromatik bitkiler arasında kekik, farklı bir ilgiyi haketmektedir(7). Birçok sanayi dalları içerisinde kullanılan, kültürel ve ekolojik açıdan değeri olan bir bitkidir(7).

Özellikle sindirim sistemi rahatsızlıklarında kasılmaları engelleyici, koleretik etkileri vardır(8). Antigenotoksik, antimitojenik, kronik akciğer yetmezliği ve amfizem tedavisinde antielastaz, karaciğer koruyucu, antiparaziter özellikleri vardır(8).

Valproik asidin en önemli yan etkilerinden biri, ölümcül hepatotoksisitedir(9). Bu komplikasyon, karaciğer dokusunda oksidatif stres sürecinden sonra ortaya çıkar(9). Bunun için en iyi stratejilerden biri antioksidanların kullanımıdır(9). Kekik balı, bu karaciğer komplikasyonlarını iyileştirebilir ve karaciğer hücresi yıkım oranını azaltabilir(9).

Kekik esansiyel yağı, *Candida albicans* izolatlarının büyümesini etkili bir şekilde önlemektedir(10). İlâveten, kekik esansiyel yağı çok düşük konsantrasyonlarda fungostatik ve fungusidaldır(10). Yağ, ayrıca fungal patojenleri öldürmede flukonazolden daha güçlüdür(10).

Bir çalışmada; kekik özütü tedavisiyle, diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili pürin nükleotidi ve kolinerjik hidrolize edici enzimler ve antioksidan moleküller düzenlenerek, sıçan beynindeki 5-florourasil'in yan etkilerinin hafifletilebileceği ileri sürülmektedir(11).

Thymus vulgaris L., antiseptik, antimikrobiyal ve antiviral özelliklere sahip, geleneksel tıpta uzun bir geçmişe sahip olan bir bitkidir(12). Timol ve karvakrol, kekikte bulunan ve antioksidan, anti-inflamatuar ve immünomodülatör özelliklere sahip önemli biyolojik bileşenlerdir(12).

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2 virüsü, oksidatif stresi, inflamasyonu ve renin-anjiyotensin sistemindeki bozukluğu artırarak gastrointestinal, solunum, kardiyovasküler ve nörolojik yollar dahil olmak üzere farklı vücut organlarını etkileyebilir(12). Thymus vulgaris L.(kekik) ve ona ait olan timol ve karvakrol gibi biyoaktif bileşenleri, COVID-19 hastalarında renin-anjiyotensin sistemindeki olumsuz etkilerini baskılayabilir(12). Dahası, kekik interlökin-6 ve TNF-alfa (tümör nekroz faktör alfa) gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltabilir ve bunun sonucunda akut respiratuvar distres sendromu/akut akciğer hasarının şiddeti azalabilir(12). Thymus vulgaris L., COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemi koruyabilen antioksidan özellikleri nedeniyle oksidatif stresi de azaltabilir(12). Bu arada, TGF-beta (transforme edici büyüme faktör beta) gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırarak ve inflamatuvar yolların inhibisyonu yoluyla nöroprotektif etkilere de sahiptir(12). Sonuç olarak; kekik, hastalarda COVID-19'un yan etkilerini azaltabilen antioksidan, anti-inflamatuvar ve immünomodülatör özelliklere sahiptir(12).

Bir çalışmada; kekik yağının meme kanserine karşı umut verici bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir ve kekik yağı ile kritik yolların modüle edilebileceği ortaya konmuştur(13). İn vitro deneylerde, kekik yağının meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını engellemedeki etkinliği doğrulanmıştır(13). Bu nedenle, bu bulgular kekik yağının meme kanseri karşıtı özelliklere sahip doğal bir ürün olarak potansiyelini göstermektedir(13).

Apigenin; bitkisel yiyecek ve içeceklerde bulunan bir flavonoiddir, anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle potansiyel bir terapötik ajan olarak ortaya çıkmıştır(14). Apigenin; serbest veya konjuge formda bulunabilir, hem yenilebilir hem de tıbbi bitkilerde yaygındır ve dolayısıyla Akdeniz diyetinin önemli bir bileşenidir(14). Apigenin kekik, nane, biberiye, adaçayı ve kekik gibi baharatlarda bulunmaktadır(14). Bir çalışmada; apigenin'in nöroinflamasyonda oynadığı rolü, nörodejeneratif hastalıklardaki (Parkinson hastalığı, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı) ve kanser, kardiyovasküler hastalıklar, bilişsel ve hafıza bozuklukları gibi hastalıklardaki rolü vurgulanmıştır(14). Deliller; apigenin'in oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümüyle ilgili çeşitli sinyal yollarını modüle ettiğini ve deneysel modellerde nöroprotektif etkiler sunduğunu göstermektedir(14). Bu yaygın mekanizmalar arasında nükleer faktör kappa B sinyal yolu ve nitrik oksit sentaz veya siklooksijenaz 2 inhibisyonu yer almaktadır(14). Sonuç olarak, apigenin hem besinsel bir katkı maddesi hem de tamamlayıcı bir terapötik ajan olarak potansiyele sahiptir ve nöroinflamatuvar durumların daha iyi yönetimi için umut vermektedir(14).

Antibiyotiklere dirençli bakterileri ortadan kaldırmak için alternatif yöntemlerden biri, bitkisel uçucu yağlar ve bileşenleri gibi doğal antimikrobiyal maddelerin kullanılmasıdır(15). Öte taraftan, bu bitkilerin antibakteriyel etkisini karşılaştırmak, en uygun olanları seçebilmek için önemlidir(15). Kekik yağının antimikrobiyal etkinliği ozon, gül ve kantaron yağından oldukça yüksek düzeyde tespit edilmiştir(15). Uçucu yağlar ve bu yağların bazılarının karvakrol, sitronelal, geraniol ve nerol gibi ana bileşenlerinin daha önceki çalışmalarda antibakteriyel etkilere sahip olduğu bildirilmiştir(15). Sonuç olarak; başta kekik yağı olmak üzere bitkisel uçucu yağlar, antimikrobiyal etkinliklerinden dolayı tıbbi ilaç uygulamalarına iyi bir seçenek olabilme potansiyeli taşımaktadır(15).

Başka bir çalışmada; *T. vulgaris* özütü, sodyum nitrit zehirlenmesinin neden olduğu karaciğer dokularındaki oksidatif strese karşı koruyucu bir etki göstermiştir(16). Çalışmada, sodyum nitrit zehirlenmesinin serumda ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) seviyelerini artırdığı, toplam proteinleri azalttığı, sitokin seviyelerini ve gen ekspresyonunu etkilediği (antioksidan mekanizmalarda dengesizliğe sebep olarak) ve histopatolojik değişikliklere neden olarak karaciğer dokularında şiddetli oksidatif strese yol açtığı doğrulanmıştır(16). Ancak, *T. vulgaris* özütü ile ön tedavi bu etkileri önlemiştir ya da tersine çevirmiştir ve *T. vulgaris*'in sodyum nitrit kaynaklı hepatik disfonksiyona karşı antioksidan etkisi gösterilmiştir(16). Bu da gösteriyor ki; kekik (*T. vulgaris*), hepatik oksidatif stresin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilir(16). Nitrit; organ sağlığı için önemlidir; çok düşük konsantrasyonlarda ve fizyolojik seviyelerde nitrit antioksidandır(16). Vasküler homeostaz için önemli rol oynayan nitrik oksit'e (NO) indirgendiğinde, hücre sinyalizasyonunda, hücresel bağışıklıkta ve belirli düzenleyici proteinlerin aktivasyonunda kritik bir rol oynar(16). Bu düzenleyici proteinlerin normal insan sağlığının sürdürülmesinde hayati önemi vardır(16). Endüstride nitrit ve tuzları renklendiricilerde, koruyucu maddelerde kullanılmaktadır, gıdalarda nitrit anti-mikrobiyal özellikleri için kullanılmaktadır, tıpta ise siyanür zehirlenmesi, iskemik kalp hastalığı ve vazodilatör olarak kullanılmaktadır(16).

Kekik (*Thymus vulgaris*), aktif antimikrobiyal bitkisel ilaç bitkilerinden biridir(17). Farklı bakterilere karşı etkilidir ve *Brochothrix thermosphacta*, *Lactobacillus plantarum* ve *Brevibacterium linens* gibi bakterilerin büyümesini engelleyebilmektedir(17). Bu güçlü antimikrobiyal yetenek, kekiğin özütlerinde ve uçucu yağlarında yüksek konsantrasyonlarda timol, karvakrol ve fenol bulunmasıyla ilişkilidir(17). Kekiğin; *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*,

Klebsiella pneumonia, Escherichia coli ve Bacillus'a karşı antimikrobiyal yeteneğinin olduğu bildirilmiştir(17). Herpes simpleks virüsü tip 1'e karşı antiviral aktivitesinin olduğu bildirilmiştir(17).

Mevcut veriler, Thymus vulgaris'in sıçanlarda streptozotosin kaynaklı diyabetin sebep olduğu karaciğer hasarında, bu hastalığın neden olduğu morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri bloke ederek koruyucu bir role sahip olduğunu göstermektedir(18). Thymus vulgaris hiperglisemiyi normalleştirmemektedir, bu da Thymus vulgaris'in karaciğer disfonksiyonu üzerindeki etkisinin glikoz metabolizmasıyla ilişkili sistemik değişkenlerle ilgili olmadığını göstermektedir(18). Bununla beraber; Thymus vulgaris, Streptozotosin kaynaklı diyabetli sıçanlarda dislipidemiye dengeleme eğilimindedir(18). Thymus vulgaris özütünün, total kolesterolde ve düşük dansiteli lipoproteindeki azalma ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerindeki artışla temsil edilen bir hipolipidemik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(18). Thymus vulgaris'in antiapoptotik potansiyeli, hücrelerin normal koşullarını geri yüklemek için yeterlidir(18). Kekik özütü; apoptozla ilişkili faktörlerin ekspresyonunu azaltarak, karaciğer hücrelerindeki hasarı önleyebilen timol gibi önemli antioksidan bileşikler içermektedir(18). Karaciğer enzimlerinin analizleri, streptozotosin'in karaciğer hasarını önleyerek ve karaciğer doku hücrelerinin morfolojisini daha iyi hale getirerek diyabetik hepatit için faydalı olabileceği fikrini ortaya koymaktadır(18).

4. Sonuç

Kekik; antioksidan, mide rahatlatıcı, solunum yolu rahatlatıcı, anti-inflamatuar olarak yaygın bir şekilde kullanılan bir bitkidir. Çok yönlü kullanılan bir bitkidir. Faydasının yanı sıra fazla tüketiminden kaçınılmalıdır. Yüksek miktarlarda alımı durumunda bazı yan etkiler oluşabilir. Herhangi bir kronik sağlık sorunu durumunda ya da başka bir ilaç kullanımı durumunda mutlaka bir sağlık uzmanı değerlendirmelidir.

Kaynakça

1. Bozdemir Ç. Türkiye’de Yetişen Kekik Türleri, Ekonomik Önemi ve Kullanım Alanları. Yüzüncü İl Univ J Agric Sci. 30 Eylül 2019;29(3):583-94.
2. Sakkas H, Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. J Microbiol Biotechnol. 28 Mart 2017;27(3):429-38.
3. Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MDM, Segura-Carretero A, vd. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. Phytother Res PTR. Eylül 2018;32(9):1688-706.
4. Vassiliou E, Awolaye O, Davis A, Mishra S. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Properties of Thyme Oil and Its Main Constituents. Int J Mol Sci. 08 Nisan 2023;24(8):6936.
5. Lee YR, Lee HB, Oh MJ, Kim Y, Park HY. Thyme Extract Alleviates High-Fat Diet-Induced Obesity and Gut Dysfunction. Nutrients. 04 Aralık 2023;15(23):5007.
6. Altındal D, Deveci KC, Öner Talmaç AG, Talmaç AC, Çalışır M. Effects of thyme on halitosis in gingivitis patients: Can thyme mouthwash prevent halitosis-A randomized trial. Int J Dent Hyg. Mayıs 2023;21(2):426-32.
7. Dereli DN, Artukoğlu M. Kekik Üretimi, Pazarlaması, Sorunlar ve Çözüm Önerileri: Denizli İli Örneği. ANADOLU Ege Tarımsal Araşt Enstitüsü Derg. 29 Aralık 2023;33(2):209-19.
8. Başer KHC. KEKİK. Tabiat Ve İnsan. 18 Mayıs 2022;1(191):15-31.
9. Omidipour R, Zarei L, Boroujeni MB, Rajabzadeh A. Protective Effect of Thyme Honey against Valproic Acid Hepatotoxicity in Wistar Rats. BioMed Res Int. 2021;2021:8839898.
10. Alshaikh NA, Perveen K. Susceptibility of Fluconazole-Resistant *Candida albicans* to Thyme Essential Oil. Microorganisms. 28 Kasım 2021;9(12):2454.
11. Adefegha SA, Oyeleye SI, Akintemi A, Okeke BM, Oboh G. Thyme (*Thymus vulgaris*) leaf extract modulates purinergic and cholinergic enzyme activities in the brain homogenate of 5-fluorouracil administered rats. Drug Chem Toxicol. Ocak 2020;43(1):43-50.
12. Nadi A, Shiravi AA, Mohammadi Z, Aslani A, Zeinalian M. *Thymus vulgaris*, a natural pharmacy against COVID-19: A molecular review. J Herb Med. Mart 2023;38:100635.
13. Alotaibi NM, Alotaibi MO, Alshammari N, Adnan M, Patel M. Network Pharmacology Combined with Molecular Docking, Molecular Dynamics, and In Vitro Experimental Validation Reveals the Therapeutic Potential of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil (Thyme Oil) against Human Breast Cancer. ACS Omega. 19 Aralık 2023;8(50):48344-59.

14. Charrière K, Schneider V, Perrignon-Sommet M, Lizard G, Benani A, Jacquin-Piques A, vd. Exploring the Role of Apigenin in Neuroinflammation: Insights and Implications. *Int J Mol Sci.* 06 Mayıs 2024;25(9):5041.
15. Balkan CE, Karamese M, Celebi D, Aydogdu S, Dicle Y, Calik Z. The Determination of the Antibacterial Activities of Rose,Thyme, Centaury and Ozone Oils Against Some PathogenicMicroorganisms. *Kafkas J Med Sci.* 01 Mart 2016;6(1):18-22.
16. Soliman MM, Aldhahrani A, Metwally MMM. Hepatoprotective effect of Thymus vulgaris extract on sodium nitrite-induced changes in oxidative stress, antioxidant and inflammatory marker expression. *Sci Rep.* 11 Mart 2021;11(1):5747.
17. Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Nur H, Ismail AF, Sharif S, vd. Antioxidant, Antimicrobial and Antiviral Properties of Herbal Materials. *Antioxid Basel Switz.* 21 Aralık 2020;9(12):1309.
18. Azimi M, Mehrzad J, Ahmadi E, Orafei M, Aghaie F, Ahmadi A, vd. The Effect of Thymus vulgaris on Hepatic Enzymes Activity and Apoptosis-Related Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2022;2022:2948966.



BÖLÜM 17

Migrende Farmakolojik Tedavi

Osman Kukula¹

¹ Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun,
ORCID: 0000-0001-5

1. Giriş

Migren, hastalar üzerinde önemli etkileri olan yaygın kronik, nörovasküler bir hastalıktır(1). Migren; dünya genelinde nüfusun yaklaşık olarak %15'ini etkiler ve tipik olarak tekrarlayan, şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ışığa ve sese aşırı duyarlılık ve diğer fiziksel, zihinsel ve psikolojik belirti ve semptomların 4-72 saat süren tekrarlayan ataklarıyla karakterizedir(1). Hastaların yaklaşık üçte birinde, ataklarının en azından bazılarında geçici, fokal nörolojik aura semptomları yaşayabilir(1). Migren ataklarının özellikleri, süresi, şiddeti, sıklığı kısmen cinsiyete bağlı, bireyler arası değişkenlik gösterir ve ayrıca hastalar arasında hayat boyu önemli ölçüde değişebilir(1). Kadınlarda migren ataklarının sıklığı seks hormonu seviyelerindeki dalgalanmalardan etkilenmektedir; ataklar tipik bir şekilde ergenlikte başlar, gebelik ve emzirme döneminde geçici olarak kaybolur ve genellikle menopoz sırasında kötüleşir ve sıklığı artar, sonrasında sıklığı önemli ölçüde azalır veya kaybolur(1).

2. Migrenin patofizyolojisi

Çalışmalar, genetik faktörlerin migrene yatkınlıkta önemli roller oynadığını göstermektedir(2). İkizlerde yapılan çalışmalar, tek bir gen polimorfizminin monogenik migren bozukluğu olan bireylerde bozukluğa yol açabileceğini göstermektedir(2). Vakaların %30-60'ında ortak migren kalıtımı bildirilmektedir(2).

Önceleri migrenin patofizyolojisi esasen nörolojik ya da vasküler mekanizmalara dayanıyordu; patofizyolojinin metabolik yönleri ancak yakın zamanlarda bildirilmiştir(2). Migren; prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört faza ayrılmaktadır(2). Bu fazlar sırayla meydana gelebilir veya önemli ölçüde örtüşme gösterebilir(2). Meningeal vazodilatasyon, iltihapla birlikte vasküler ağların aktivasyonu sonucu oluşmaktadır ve baş ağrısına neden olmaktadır(2). Migren patofizyolojisi, baştaki bozulmuş sinir ağlarından kaynaklanan ağrıyı düzenlemeyi içermektedir(2). Baş ağrısı, bu ağların aktivasyonu nedeniyle meningeal inflamasyon ve vazodilatasyon olarak algılanmaktadır(2). Serotonin gibi nörotransmitterler de migrenin gerek patofizyolojisinde ve gerekse tedavisinde kritik rol oynamaktadır(2). Serotonin, inhibitör veya uyarıcı nörolojik iletiye neden olan bir hücre içi ağ kaskadı başlatmaktadır(2). Migreni tedavi etmek için kullanılan terapiler, serotonin reseptörlerini modüle etmek üzere tasarlanmıştır(2).

3. Migren tedavisi

Mevcut antimigren tedavilerinde hedeflerden biri de serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) reseptörüdür(3). 5-HT ilk önce kanda bulunan bir vazokonstriktör olarak tanımlanmıştır ve düşük plazma seviyesinin migren oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür(3). Gerçekten de, 5-HT'nin yavaş intravenöz verilmesi, hem kendiliğinden oluşan migren ataklarını hem de rezerpin infüzyonuyla tetiklenen baş ağrılarını engellediği gösterilmiştir(3). Migren atağı esnasında idrarda 5-HT metabolitlerinde (esas olarak 5-hidroksi-indol asetik asit) bir artış olabilir(3). Kranial kan damarlarında 5-HT_{1B} reseptörü bol miktarda eksprese edilmektedir, migren tedavisinde bu reseptör aracılığıyla kranial arterlerdeki seçici vazokonstriksiyonu uyarmak için triptan grubu ilaçlar geliştirilmiştir(3).

Migren aurası; klasik olarak migren baş ağrısından önce oluşan geçici, tamamen geri döndürülebilen bir görsel, duyuşal veya diğer merkezi sinir sistemi semptomudur(4). Migrenli hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir(4). En yaygın semptom tipi olan görsel semptomlar, auralı migrenli hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir(4). Migren patofizyolojisi hakkındaki son görüşler migreni prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom olmak üzere dört fazdan oluşan bir atak olarak tanımlamaya doğru ilerlemiştir(4). Tüm migren ataklarında bu fazların hepsi bulunmamaktadır(4).

Son yıllarda, hem klinik hem de klinik öncesi çalışmalar, bilinen en güçlü vazodilatör peptit olan, kalsitonin gen ilişkili peptidin migren patofizyolojisindeki rolünü belgelemiştir(5). Kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP), hem merkezi hem de periferik sinir sistemi aracılığıyla yaygın bir şekilde eksprese edilmektedir(5). Trigeminovasküler sistemde, kalsitonin gen ilişkili peptid, meningeal ve serebral arterler ve kan damarları boyunca uzanan sinir liflerinden salınmaktadır(5). Kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) ayrıca, nöronların yaklaşık yarısının CGRP immünoreaktivitesine sahip olduğu trigeminal ganglionda da salınabilmektedir(5). Merkezi sinir sisteminde kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) içeren nöronlar; spinal trigeminal çekirdeğin yüzeysel katmanlarında, raphe çekirdeklerinde, talamusun bazı çekirdeklerinde ve serebellumda bulunabilirler(5). Klinik çalışmalar, en azından bazı hastalarda kalsitonin gen ilişkili peptidin migreni tetiklemek için hem gerekli hem de yeterli olduğu konusunda bize deliller sağlamıştır(5). Kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) seviyeleri; spontan migren atakları sırasında hastaların tükürüğünde, plazmasında ve gözyaşı sıvısında ve nitrogliserinle tetiklenen migren ataklarında plazmada yükselmektedir(5). Ancak, tüm çalışmalar ataklar sırasında plazma seviyelerinin yükseldiğini göstermemiştir(5). Kalsitonin gen ilişkili peptidin(CGRP) nöbetler arası seviyesinin yüksekliği; kronik migren hastalarının plazmasında ve beyin omurilik sıvısında, yine epizodik ve kronik migren

hastalarının gözyaşlarında da bildirilmektedir(5). Kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) seviyeleri yalnızca migren sırasında ve arasında yükselmekle kalmaz; aynı zamanda kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP) migren hastalarına infüze edildiğinde çoğu bireyde gecikmiş migren benzeri baş ağrısı gelişirken, migreni olmayanlarda sadece hafif baş ağrısı oluşur(5).

Sumatriptan; 5-HT₁ reseptörünü seçici olarak hedef alan, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptör alt tiplerine yüksek afinitesi olan ve 5-HT_{1B} reseptörünün aktivasyonu yoluyla vazokonstriksiyona neden olan ilk ilaçtır(3). Bu ilaçlara "triptanlar" adı verildi ve almotriptan, frovatriptan, eletriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan ve zolmitriptan bu grupta bulunmakta idi(3). Sumatriptan, düşük lipofilitesi sebebiyle kan-beyin bariyerini geçememektedir(3). Daha sonra geliştirilen triptanlar biraz daha lipofiliktir fakat eletriptan hariç olmak üzere, kan beyin bariyerini geçip geçemedikleri hakkındaki veriler tutarsızdır(3). Ancak, kan beyin bariyerinin geçirgenliği, insan deneklerinde kendiliğinden oluşan ataklar sırasında değişmemektedir(3). Bunun için, kan beyin bariyerinin insanlarda migren sırasında sağlam olduğu düşünülmektedir(3).

Lasimiditan, yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisi için onaylanmış olan seçici bir 5-HT_{1F} agonistidir(6). 5-HT_{1F} reseptör aktivasyonu ile 5-HT_{1B} reseptör aktivasyonunda görülen vazokonstriksiyon etkileri yapmaz, 5-HT_{1F} reseptör agonistleri, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda migren tedavisi için daha uygundur(7). Oral lasmiditan, klinik çalışmalarda migreni olan yetişkinlerde genel olarak iyi tolere edilmektedir(7). Yan etki olarak; baş dönmesi, parestezi, somnolans, bulantı, yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve hipoestezi yapılabılır(7).

Küçük molekül CGRP reseptör antagonistleri sınıfına "gepantlar" denilmektedir, bu grupta olcegepant, telcagepant, ubrogepant, rimegepant ve atogepant yer almaktadır(3). Vasküler hemodinamiği etkilemediğinden gepantların periferik vasküler hastalığı ve koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanımının uygun olabileceği düşünülmektedir(8).

Ubrogepant, gepantlar grubunun üyesi bir ilaç olarak; migren için akut tedavi amacıyla geliştirilen, oral yoldan uygulanan, küçük moleküllü, son derece seçici, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) antagonistidir(9). Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır(9). En sık görülen yan etkileri; bulantı, uyuşukluk, sedasyon, yorgunluk ve ağız kuruluğudur(9). Ubrogepant terapötik konsantrasyonlarında verildiğinde; insan koroner, serebral ve orta meningeal arterinde majör vazokonstriktör etkilere sebep olmamıştır(9). Ubrogepant'ın etkisi, koroner arterlerden ziyade kranial damarlar (orta meningeal ve serebral) için daha güçlüdür(9).

Zavegepant; kronik ve epizodik migrenin önlenmesi ve tedavisi için geliştirilen üçüncü nesil, küçük moleküllü, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) reseptör antagonistidir(10). Nazal uygulamaya izin veren çözünürlük ve oksidatif stabilite gösteren oldukça güçlü, seçici, rekabetçi bir CGRP reseptör antagonistidir(10). En sık görülen yan etkileri; tat bozuklukları, mide bulantısı, burun rahatsızlığı, kusmadır(10). Zavegepant ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür(10).

Telcagepant, en kapsamlı araştırılmış olan CGRP reseptör antagonistlerinden- dir(11). Telcagepant ile yapılan araştırmalarda, plaseboda üstün olduğu ve akut ağrıyla ilişkili ağrıyı azaltmada triptanlar kadar etkili olabileceği gösterilmiştir(11). İlacın migren profilaksisi için test edilen denemelerinde; az sayıda katılımcının karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüştür ve bu durum ilacın sık kullanımının akut hepatoselüler toksisiteye neden olabileceğini düşündürmektedir(12).

Rimegepant, migren baş ağrılarında rol oynadığı düşünülen güçlü bir vazodilatör olan CGRP'nin etkisini engelleyen kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) inhibitörüdür(13). Rimegepant, akut migren ataklarının tedavisi için onaylanmıştır(13). Klinik çalışmalarda, rimegepant çoğunlukla iyi tolere edilmiştir, tedavi sırasında sadece nadiren geçici serum aminotransferaz yükselmeleri olmuştur ve klinik olarak belirgin karaciğer hasarı vakaları bildirilmemiştir(13).

Atogepant; migren profilaksisi için geliştirilen, oral olarak uygulanan, küçük moleküllü, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) reseptör antagonistidir(14). Epizodik migrenin önleyici tedavisi için onaylanmıştır(14). Atogepant; migrenin önleyici tedavisinde kullanıldığında genellikle iyi tolere edilmektedir, en yaygın görülen advers reaksiyonlar ise mide bulantısı, kabızlık, yorgunluk/uyku hali ve iştah azalmasıdır(14).

Olcegepant, ilk başarılı seçici nonpeptit CGRP antagonistidir(15). Ciddi advers etki olmadan CGRP aracılı vasküler genişlemeyi ve baş ağrısını düzeltebilen bir ilaçtır(15). Ancak, olcegepant düşük oral biyoyararlanıma sahip olduğundan intravenöz uygulama gerektirmektedir ve bu da onu hastaların rahatlığı açısından istenmeyen bir hale getirmektedir(15). Gepantların geliştirilmesi daha sonradan oral olarak biyoyararlanımı daha yüksek olan gepant moleküllerine kaydırılmıştır(15).

Küçük molekül CGRP reseptör antagonistlerinin yanı sıra, CGRP'yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikorlar geliştirilmiştir(3). Monoklonal antikorların en büyük avantajlarından biri, yalnızca aylık veya hatta üç aylık uygulamaya izin veren çok uzun olan plazma yarı ömürleridir(3). Bu grup ilaçlar CGRP reseptörü için oldukça seçicidirler ve bu da hedef dışı etki riskini ve diğer ilaçlarla etkileşme ihtimalini azaltmaktadır(3).

CGRP'ye karşı olan monoklonal antikörler arasında galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab ve erenumab vardır(3).

Galcanezumab; epizodik veya kronik migren baş ağrıları olan hastalarda migrenin önlenmesi için kullanılan kalsitonin genine bağlı peptide karşı olan monoklonal bir antikordur, bir CGRP antagonistidir(16). Galcanezumab tedavisi sırasında serum enzim yükselmeleriyle ilişkisi gösterilmemiştir ve sarılık ile klinik olarak belirgin ilaç kaynaklı karaciğer hasarı vakalarında da rolü gözlenmemiştir(16). Migren hastalarında dolaşımdaki CGRP seviyeleri yükselir ve migren tedavilerinin etkinliği, CGRP seviyelerinin düşürülmesiyle ilişkilidir(16).

Fremanezumab, epizodik veya kronik migren baş ağrıları olan hastalarda migrenin önlenmesi için kullanılan kalsitonin genine bağlı peptide karşı olan monoklonal bir antikordur(17). Fremanezumab tedavisi sırasında serum enzim yükselmeleriyle ilişkisi gösterilmemiştir ve sarılık ile klinik olarak belirgin ilaç kaynaklı karaciğer hasarı vakalarında da rolü gözlenmemiştir(17).

Eptinezumab, migren baş ağrılarının engellenmesinde kullanılan kalsitonin gen benzeri peptit (CGLP) için humanize edilmiş bir monoklonal antikordur(18). Eptinezumab genellikle iyi tolere edilmektedir ve tedavi esnasında serum aminotransferaz yükselmeleriyle veya klinik olarak belirgin karaciğer hasarı vakalarıyla ilişkisi gösterilmemiştir(18).

Erenumab, migren baş ağrılarının tetiklenmesinde rol oynayan kalsitonin genine bağlı peptit reseptörüne karşı monoklonal bir antikordur(19). Erenumab, epizodik veya kronik migren baş ağrıları olan hastalarda migrenin önlenmesi için kullanılmaktadır(19). Erenumab tedavisi sırasında serum enzim yükselmeleriyle ilişkisi gösterilmemiştir ve sarılık ile birlikte klinik olarak belirgin ilaç kaynaklı karaciğer hasarı vakalarında da rolü gözlenmemiştir(19).

4. Sonuç

Migren, günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan ve yaşam kalitesini düşüren hastalıklardan bir tanesidir. En yaygın belirtilerinin başında ağrı gelmektedir. Ağrı tedavisi; migren atakları sırasında ortaya çıkan ağrıyı hafifletmek için uygulanmaktadır. Bu tür tedaviler, migren semptomları başladığında alınmaktadır ve ağrıyı hafifletmeye veya durdurmaya yardımcı olmaktadır. Bu kategorideki tedaviler, inflamasyonu azaltarak ve kan damarlarını daraltarak ağrıyı hafifletmektedir. İlaveten, bulantı ve kusma gibi diğer belirtileri de kontrol altına almaya yardımcı olabilir. Koruyucu tedavi; migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Bu tedavi türü, özellikle sık migren atakları yaşayan kişiler için uygundur.

Kaynakça

1. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, vd. Migraine. Nat Rev Dis Primer. 13 Ocak 2022;8(1):2.
2. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, vd. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. Temmuz 2021;139:111557.
3. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther. Temmuz 2020;211:107528.
4. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. Curr Neurol Neurosci Rep. 19 Mayıs 2020;20(6):17.
5. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert Opin Ther Targets. Şubat 2020;24(2):91-100.
6. Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT_{1F} agonist. J Headache Pain. 10 Haziran 2020;21(1):71.
7. Lamb YN. Lasmiditan: First Approval. Drugs. Aralık 2019;79(18):1989-96.
8. Çopur T, Pehlivan SB, Öner L. Migren Tedavisinde Nanoteknoloji Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemler. Hacet. Univ. J. Fac. Pharm. 2021; 41(1):23-34.
9. Scott LJ. Ubrogepant: First Approval. Drugs. Şubat 2020;80(3):323-8.
10. Dhillon S. Zavegepant: First Approval. Drugs. Haziran 2023;83(9):825-31.
11. Cui X ping, Ye J xin, Lin H, Mu J shan, Lin M. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. Pain Pract Off J World Inst Pain. Şubat 2015;15(2):124-31.
12. Gottschalk PCH. Telcagepant--almost gone, but not to be forgotten (invited editorial related to Ho et al., 2015). Cephalalgia Int J Headache. Şubat 2016;36(2):103-5.
13. Rimegepant. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572432/>
14. Deeks ED. Atogepant: First Approval. Drugs. Ocak 2022;82(1):65-70.
15. Yuan H, White CS, Silberstein SD. Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists in the Treatment of Episodic Migraine. Clin Pharmacol Ther. Mayıs 2019;105(5):1121-9.
16. Galcanezumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive

and Kidney Diseases; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548140/>

17. Fremezumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548782/>
18. Eptinezumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572292/>
19. Erenumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548079/>



BÖLÜM 17

Mesleki Rehabilitasyona Genel Bakış

İbrahim Yavuz Tatlı¹ & Cihan Caner Aksoy²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, ORCID: 0000-0002-2647-8876

² Doç. Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0003-0538-3613

1. Mesleki Rehabilitasyon Kavramı

Mesleki rehabilitasyon; yaralanma, bozukluk veya bir hastalık sonrası, kişinin işe dönmesi için karşılaştığı bariyerlerin üstesinden gelinmesi sürecidir. Bu süreç kişi, işveren, aile ve bakım verenleri desteklemek için uygulanan ve oldukça geniş açılı müdahaleleri kapsar. Mesleki rehabilitasyon, bireyin tıbbi rehabilitasyon ile akut durumunda iyileşme sağlamak değildir diğer taraftan tıbbi rehabilitasyon ile iç içe ilerler. Temel amacı, bireyin işe yerleşmesini sağlamaktır. Bu iş, kişinin önceki işi olabileceği gibi yeni bir iş de olabilir. Ana amaç o halde, bireyin mevcut durumuna uygun mesleği bulmak ve uygulanabilirliği için müdahale etmek, destek sağlamaktır (Escorpizo et al. 2011). Marnetoft 'a göre; mesleki rehabilitasyonun en uygun tanımı engelli, yaralı ve hasta bireylerin çalışma kapasitelerini geri kazandırmak veya bir işe başlamaları için gereken önkoşulları sağlamalarına yardımcı olmaktır. Bu kapsamda kişiye sunulan sunulan tıbbi, psikolojik, sosyal ve mesleki faaliyetler mesleki rehabilitasyonla ilişkilendirilebilir (Marnetoft 2014).

İşlevsellik, Yetiyitimi ve Uluslararası Sağlık Sınıflandırması ICF, mesleki rehabilitasyon tanımında, daha önce çalışmamış engelli bireyleri de bu rehabilitasyonun taraflarından birisi olarak kabul etmiştir. Bu anlamda, engelli bireylerin sadece bir travma veya hastalık sonrası işe geri dönüş problemlerinin mesleki rehabilitasyon uygulamalarındaki tek hedef nokta olmadığını söyleyebiliriz. Engel, kronik hastalık, travma veya ilişkili; toplumsal katılımı olumsuz yönde etkileyecek unsurların bulunduğu tüm bireyler meslek edinme ve işe yerleştirme konusunda mesleki rehabilitasyonun hedef odakları arasında yer almaktadır (MT and JM 2002).

Mesleki rehabilitasyon, tıbbi tedavi sürecini kapsayan ve engelli bireylerin hayat kalitelerini yeniden kazanmaları ve fonksiyonel ve zihinsel kabiliyetlerini geliştirmeyi hedefleyen tıbbi rehabilitasyon; engelli bireyleri istihdama kazandırmayı ve bu istihdamın sürdürülebilirliğini sağlamayı veya istihdama geri dönmesi için karşılaştığı sorunları ortadan kaldırmayı hedefleyen mesleki (vocational) rehabilitasyon; engelli kişilerin sosyal hayata tutunmasını ve bu durumun devamlılığı için adaptasyon çalışmalarını kapsayan ve bu süreci kolaylaştırmayı hedefleyen sosyal rehabilitasyon olmak üzere üç farklı unsurdan oluşmaktadır. Rehabilitasyon kapsamı geniş olan mesleki rehabilitasyon dışarıdan bakıldığında işe geri dönüşü hedefliyor görünse de bu rehabilitasyon teriminin son yıllarda giderek önem kazanması tesadüf olarak görülmemelidir. Günümüz, modern toplum anlayışında istihdamın, meslek sahibi olmanın ve aktif çalışmanın toplumsal katılım için gerekli olduğunu insanlara hissettirmektedir. Bu açıdan bakıldığında, modern toplum anlayışı ve işe yerleşmenin ne anlama geldiği konusunda daha fazla

fikir sahibi olmak, mesleki rehabilitasyonun gerekliliğini ve odağını anlamak için faydalı olabilir (Langman 2012).

1.1. MODERN TOPLUM ANLAYIŞI

Toplum medeniyeti ilerledikçe, teknoloji, üretimin ve hizmetin hem sunum hem de miktar yönünden odak noktasında olması iş ve işgücü kavramları farklı bir anlam kazanmaya başlamıştır. Modern toplumlar artık işçi toplumlar olarak anılmaktadır çünkü iş gücü, insan yaşamının ana odak noktası haline gelmiştir. Modern öncesi toplumlarda iş, varoluşun bir parçası olarak kabul edilmekte idi. Hayatta kalma ögesi olarak yerine getirilmesi gereklilikti ancak modern toplum-larda işin ‘sosyal bir boyutu’ oluşmuştur. Bir işte çalışmak ve iş gücü sağlamak sadece bir geçim kaynağı değil keyif alınması gereken bir durum haline gelmiştir. İş, kişiye gelir kazandırdığı gibi ünvan, saygınlık ve rol tanımlamaya başlamıştır (Arendt 2002).

Modern toplumun işe bakış açısı, engellilik üzerindeki gözleri de farklı şeyleri görmeye itmektedir. Engel ya da engellilik topluma dahil olma ve iş sahibi olma ile farklı bir boyut kazanabildiği gibi kişinin engel durumu iş sahibi olması ile de ilişkilendirilebilmektedir. Bu etki, engellilik yönetiminin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Hali hazırda herhangi bir kaza veya engel sonrasında işe geri dönüş ‘tıbbi rehabilitasyon’ un bir hedefi olarak görülmektedir. Ancak tıbbi rehabilitas-yon, kişinin tedavi öncesi ve sonrası gibi fonksiyonel durumunu kapsamaktadır. Diğer taraftan, tıpkı engellilik veya engellilik yönetimi iş ile ilişkilendirildiği gibi günümüzde, ‘rehabilitasyonun amacı tek başına fonksiyonu eski haline getirmek-ten ziyade, ayrıca çalışma kapasitesini sürdürme ihtiyacını ve işyeri ile bağlantılı olmasını benimsemelidir’ görüşü yaygınlaşmaktadır (Geisen 2011). Yapılan araştırmalar, işe geri dönüşün önündeki engellerden birinin psikolojik tedavi ge-rektiren psikososyal sorunların olduğundan ancak geleneksel rehabilitasyonda bunun ihmal edilmesi nedeniyle birçok kişinin eski çalışma becerisini tekrar ka-zanamadığını göstermektedir. Sonuç olarak modern toplumlar, işgücü toplumları olarak nitelendirilmektedir (Arendt 2002). İşin ve işyerinin hem bireysel hem de sosyal iyi olma hali için büyük öneme sahip olduğundan engellilik yönetimi bu ilkeye bağlı kabul edilir. Engellilik yönetimi kavramı daha aşağıda yer alan “2.3. Engellilik Yönetimi” başlığında ayrıca incelenmiştir.

1.2. İŞ VE İŞSİZLİK

İş ve istihdam modern toplumda statü ve yaşam koşulu belirleyici bir faktör-dür. Özellikle batı dünyasının normatif temellerine bakıldığında genç ve yetişkin arasındaki geçiş istihdam ile başlar. İsteddiği ücrette işe başlayan iş yeri entegras-yonu gerçekleşen kişinin bu temellerde kazanımları ilerlerken işsizlik yaşayan

kişi için durum tam tersi olur. Sosyal devletler sadece kabul edilebilir bariyerler karşısında işsiz kişilere yardımcı olmaktadır. Hasta, bakım veren, engelli vb. kabul edilebilen bariyerlere sahip olan kimseler toplum tarafından daha düşük seviyeler de görülürken; çalışılabilecek durumda olup ama çalışmayanlar veya çalışsa da geçimini sağlayamayanlar toplum tarafından kabul edilebilir ‘yardıma muhtaç’ olarak adlandırılmaz. Sosyal düzenin en alt seviyesini oluşturan bu gruplardan birisi diğerlerinden de ötedir: ‘Yabancı olup toplumda yer bulmaya çalışanlar’ kimselerdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde, bu grupların detaylı bir biçimde ele alındığı görülmektedir. İşe dahil olma, çalışma veya meslek sahibi olma ile ilgili gelişmiş ülkelerin hem engelli bireyleri hem de diğer dezavantajlı grupları mesleki rehabilitasyon çatısı altında iyileştirmeye çalıştığını görmekteyiz. Mesleki rehabilitasyon, rehabilitasyon uygulamalarına ait bir alt dal olarak ortaya çıkmıştır. Gelişmiş ülkelerdeki rehabilitasyonun kendi içindeki gelişim sürecinde doğal olarak ortaya çıkan mesleki rehabilitasyon bakış açısı özellikle bir devlet uygulaması da olarak öne çıkmaktadır. Bu alanda öne çıkan ülkelerin Amerika Birleşik Devletleri, İsveç, Danimarka, Finlandiya ve Birleşik Krallık olduğu görülmektedir (Escorpizo et al. 2016). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde mesleki rehabilitasyon, bir merkez teşkilatlanması olarak her eyalette en az bir tane mesleki rehabilitasyon ünitesi bulunmaktadır (Stubbs and Deaner 2005).

Ülkemizde mesleki rehabilitasyon, geçmişe göre artık adından daha fazla haberdar olunan bir alan olmaya başlamıştır. Engelli bireylerin toplumsal katılımı ve işe yerleşmeleri son zamanlarda önem kazanmaya başlamış ve konu ile ilgili birden fazla mevzuat düzenlemesine gidilmiştir. Bunlara örnek olarak aşağıda yer alan hukuki düzenlemeler gösterilebilir:

- ❖ 4857 Sayılı İş Kanunu’nun 30. Maddesi (İstihdam Kotası)
- ❖ 5378 sayılı Engelliler Hakkında Kanun (Korumalı İş Yeri)
- ❖ Özel Mesleki Rehabilitasyon Merkezleri Hakkında Yönetmelik, 2005
- ❖ 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu
- ❖ 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu
- ❖ Büyükşehir Belediyelerinin Engelli Hizmet Birimleri Yönetmeliği
- ❖ Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği
- ❖ Yurtiçinde İşe Yerleştirme Hizmetleri Hakkında Yönetmelik
- ❖ Korumalı İşyerleri Hakkında Yönetmelik

Mesleki rehabilitasyon ise yasal olarak ilk “Özel Mesleki Rehabilitasyon Merkezleri Hakkında Yönetmelik” ile anlam bulmuştur. Aşağıda yer alan bölümde, mesleki rehabilitasyon hizmetleri ile ilgili bir kesit yer almaktadır (KAYIHAN and Köse 2018).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Merkezde Uygulanacak Rehabilitasyon Hizmetleri ve Kurs Programları

Merkezde uygulanacak rehabilitasyon hizmetleri ve kurs programları

MADDE 6 – (1) Merkezde verilen hizmetler aşağıda belirtilmiştir;

(a) Fizyoterapi ve rehabilitasyon: Yararlanıcının mevcut fiziksel ve zihinsel yetenek seviyesi, sağlık problemleri, ilgileri ve becerileri belirlenir, tıbbi değerlendirme, mobil değerlendirme ve mesleki rehberlik yapılır.

(b) Ergoterapi: Çalışma kapasitesinin değerlendirilmesi, iş ile uyumlandırılması ve bu süreç sonunda fizyoterapi ve rehabilitasyon birimi ile birlikte kişinin uygun iş kursuna yönlendirilmesi yapılır.

(c) Sosyal rehabilitasyon: Bu süreçte özürü kişilerin evde, merkezde ve sosyal çevrelerinde psiko-sosyal uyumlarını desteklemek için resmi/resmi olmayan kurumlarla etkin bir iletişim kurmalarını sağlamak amacıyla çalışmalar yapılır, bireysel ve grup programları ile danışmanlık hizmetleri verilir.

(ç) Mesleki eğitim: Bireylerin yönlendirildikleri ve eğitim sonrasında sertifikalandırıldıkları iş kursunda eğitim almaları sağlanır. Özürü bireylere verilecek kursların programları, il milli eğitim müdürlüklerince onaylanan eğitim programlarına göre yürütülür.

(d) Mesleki rehberlik: Özürünün özelliklerine ve mevcut fırsatlara göre mesleki bilgilendirme, eğitsel-mesleki gelişim ve yönlendirme iş ve mesleki danışmanlık çalışmalarını kapsar. Bu süreçte özürünün bireysel özellikleri, yeterlilikleri, özgeçmişi, başvuru formları, kurs sonucu başarı durumu değerlendirilerek yararlanıcı ve işveren arasında bağlantı kurulur.

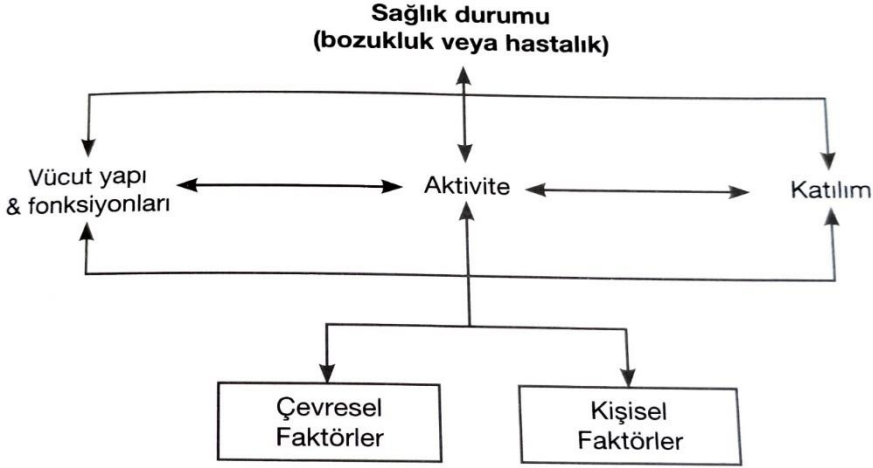
Genel olarak ise mesleki rehabilitasyon ekibi şöyle listelenebilir:

- ❖ Hekim
- ❖ Ergoterapist
- ❖ Fizyoterapist
- ❖ Meslek danışmanları
- ❖ Psikolog
- ❖ Odyolog
- ❖ Konuşma terapisti
- ❖ Sosyal hizmet uzman
- ❖ Özel eğitim uzmanı

1.3. MESLEKİ REHABİLİTASYON VE ICF

Mesleki rehabilitasyon gelişmekte olan bir yapıda olduğu için henüz dünya genelinde mesleki rehabilitasyonun uygulanma yönergesi yayınlanmamış veya tutarlı bir ilerleyişi yoktur. Bu sebeple mesleki rehabilitasyona yönelik bakış açısını zenginleştirmek ve daha sağlam temeller üzerinde ilerlemesini sağlamak adına uluslararası bir iletişim aracı olarak ICF bu konuda uzmanlara yardımcı olmaktadır. ICF özellikle mesleki rehabilitasyon için özel bölümler sunarak bu konuda tercih edilebilecek bir rehber olduğunu göstermektedir.

ICF tanımıyla mesleki rehabilitasyon: Sağlıkla ilgili bozuklukları, kısıtlılıkları veya işle ilgili kısıtlılıkları olan çalışma çağındaki bireylere farklı ortamlarda, hizmetlerde ve faaliyetlerde sağlanan ve birincil amacı işe katılımı en iyi duruma getirmek olan çok disiplinli kanıta dayalı bir yaklaşımdır (Finger et al. 2012).



Bağlamsal faktörler
Şekil 1. ICF Bakış Açısı

Minimal Genel Set: Bu set, test edilmiş sağlık bakımı ortamları ve sağlık koşullarında uygulanabilen temel ICF alanlarının bir tanesidir. Bu liste, değerlendirilebilecek ve potansiyel müdahale hedeflerinden oluşmaktadır: enerji ve dürtü fonksiyonlar (b130), duygusal fonksiyonlar (b152), ağrıyı algılama (b280), günlük rutinleri yerine getirme (d230), yürüme (d450), hareket etme (d455) ve ücretli istihdam (d850). Bu alanlar, mesleki rehabilitasyonu başlatmak ve engelliliği belirlemek için basit bir kontrol listesi olarak kullanılabilir. ICF toplam 4 seviyeye, 30 bölüme ve 4 bölüm (vücut fonksiyonu ve vücut yapısı, aktiviteler ve katılım, çevresel faktörler) için 1424 ayrı kategoriye sahiptir. Sadece kişisel faktörler için bir bölüm oluşturulmamıştır. **Kişisel faktörler:** Bireyin yaşamının arka planı ve bir sağlık durumu/koşulunun bir parçası olmayan kişisel özelliklerdir. Oldukça kapsamlı olan ICF'in kullanımını kolaylaştırmak için test edilmiş ve kategorize edilmiş çekirdek setleri kullanılır. Setler genel olarak kapsamlı ve kısa olarak ikiye ayrılır. Mesleki rehabilitasyon için kısa çekirdek seti 13, kapsamlı çekirdek seti 90 bölümden oluşur (Finger et al. 2012).

2. ENGELLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

Engellilik değeriendirmesi, engelli bireylerin uygun işe geri dönüş programlarına, tıbbi rehabilitasyona, yardımcı cihazların veya tıbbi cihazların onayında ve dahilinde kullanılan değeriendirme türüdür. İşe geri dönüş veya mesleki rehabilitasyonun hızlı ve verimli olması için talep sahibine (engelli birey) uygun müdahalelerin uygulanması önemlidir. Engellilik değeriendirmesinin kapsamında, engelli bireyin çalışamaz durumunun incelenmesi, engellilik ödeneğine uygunluğu, yardım düzeyinin belirlenmesi ve işe geri dönüş programına dahil edilmesi gibi durumlar bulunur. Tanım olarak; bireyin fiziksel, zihinsel veya duygusal engellilik durumunu belirlemektir. Engellilik değeriendirmesinin alt başlıklarından birisi çalışma engelliliğinin değeriendirilmesidir. Çalışma engelliliği, genellikle bir kişinin bir hastalık veya yaralanma nedeniyle **bağlamsal faktörlerin etkisini dikkate almadan** çalışamaması anlamına gelir. (Escorpizo et al. 2011)

Engellilik Değeriendirmesi İçin Gerekenler

Engellilik değeriendirmesinin genellenebilir olması için aşağıda yer alan 4 yetkinliğe sahip olması gerekmektedir (Battista 1996; Matheson, Kane, and Rodbard 2001).

❖ **Standardizasyon:** Değeriendirmenin adil olması için farklı bölge veya yaşam yerleri ile tutarlı bir standardının olması gerekir.

❖ **Karşılaştırılabilirlik:** Değeriendirmenin onu uygulayan uzmanlar arasında karşılaştırılabilir bir veri biçimine dönüşmüş olması gerekir.

❖ **Şeffaflık:** Değeriendirme iş yerinin fonksiyonel kısıtlılığı ile talep sahibinin sağlık durumundan veya bağlamsal faktörlerinden nasıl etkilendiği gösterecek şekilde şeffaf bir biçimde belgelenmelidir.

❖ **Anlaşılabilirlik:** Değeriendirme belgeleri, hukuk sisteminde yer alanlar, sigorta uzmanları ve talep sahipleri için uygun bir dilde ve anlaşılabilir şekilde yazılmalıdır (Stucki et al. 2014).

2.1. ENGELLİLİK DEĞERLENDİRMESİNDE FONKSİYONELLİK

Engellilik değeriendirmesinin kapsamı ve içeriği ülkeden ülkeye bir takım farklılık gösterse de ana odak noktası genellikle fonksiyonellik ve engellilik ile ilgilidir. Fonksiyonellik değeriendirmesi fiziksel veya bilişsel becerilere yönelik olabilir ancak işe geri dönüşün hedeflendiği durumlarda fonksiyonellik değeriendirmesinin performans odaklı olması önemlidir. Değeriendirme iş ile ilgili görevleri yerine getirme ve görevlerle ilgili becerilerin durumunu değeriendirmeye yönelik olmaktadır. Fonksiyonellik değeriendirmesinin kolay olması

açısından talep sahibinin yaşam koşulları, yetenekleri, iş görevlerini yerine getirme potansiyeli, iş piyasasındaki durumu ve bireyi etkileyen bağlamsal faktörlerin değerlendirilmede temel alınması gerekir.

2.3. ENGELLİLİK YÖNETİMİ

Engellilik yönetimi: Engelliliğin meydana gelmesini önleyen veya olmamasını amaçlayan bir işyeri önleme ve iyileştirme stratejisi koordineli, maliyet bilincine sahip, kaliteli rehabilitasyon hizmeti kullanarak engelliliğin başlangıcını takiben erken müdahale etmek, fonksiyonel iş kısıtlamaları yaşayanların istihdamına devam etme konusundaki örgütsel bağlılığı yansıtır. Engellilik yönetiminin iyileştirme hedefi, engelli kişiler için başarılı bir iş sürdürme veya işe geri dönüş için uygun değer zamanlamadır (Harder and Scott 2005).

❖ Kronik veya kalıcı fonksiyonel kısıtlılığı / engeli olan bir kişiye / kronik fonksiyonel kısıtlılıklar/ engellilik riskini gösteren semptomları olan bir kişiye yöneliktir.

❖ Bir bireyin çalışma veya fonksiyonel kapasitesini geri kazanması veya düşmesini önlemek amaçlanmıştır.

❖ Bir bireyin kendi kaynaklarını geliştirmeyi veya çevrenin getirdiği engelleri kaldırmayı amaçlayan önlemleri içermektedir.

3. KÖTÜ SAĞLIK VE KRONİK HASTALIKTA MESLEKİ REHABİLİTASYON

3.1. KÖTÜ SAĞLIK

Kötü sağlığın oluşmasında bazı belirleyici faktörler vardır. Sağlığın kötüleşmesi ile beraber tüm bireyler, engelli bireylere benzer bir şekilde iş gücüne dahil olmada çeşitli sorunlarla karşılaşır. Ek olarak yaşlanan toplumu olan ülkelerde ileri yaşlara bağlı ortaya çıkan sorunlar da kötü sağlığın tetikçisi olur. Kötü sağlık denildiğinde Avrupa’da 3 seçenek ile sınıflandırılır. Bunlar ‘çok kötü, kötü ve nötr’ dür. Aşağıda yer alan maddeler dikkate alınarak kötü sağlık belirlenmiş olur (Stucki et al. 2014).

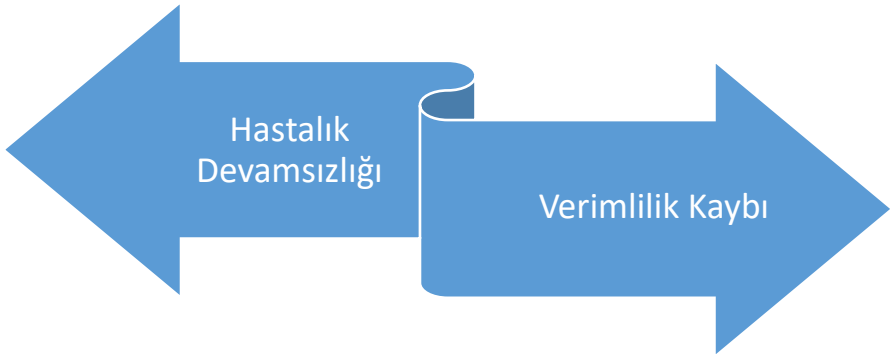
1. Kişide en az bir kronik hastalığın bulunması
2. 12 Maddelik EURO-D anketine göre en az 4 semptomun ortaya çıkması
3. 100 metre yürüme, dinlenmeden merdiven çıkma, omuz hizasında iş yapma gibi 10 madde
 - a. 3 aydan uzun süreli

- b. En az bir mobilite kısıtlılığı
- c. Üst ekstremité veya ince motor beceri ile ilgili bir fiziksel kısıtlılık

3.2. KRONİK HASTALIĞIN İŞE KATILIMA ETKİSİ

Kronik hastalığa sahip olmak sıklıkla iş hayatında göz ardı veya suiistimal edilen konulardan birisidir. Diğer taraftan, bir çalışanın kronik hastalığı olması onun iş performansını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. Bu durumlarda ya iş bırakma ya düşük performansla iş hayatına devam etme ya da kronik hastalığı baskılamaya çalışarak vücuda daha fazla yük bindirme riskini göze alarak çalışmaya devam etmeyi kapsar. Bir araştırmada romatoid artriti olan kişilerin %1-2 arasında ücretli istihdamı sonlandırdığı görülürken, başka bir araştırmada bu tanıyı almış olan kişilerin 2 yıl içinde %30'nun ücretli istihdama devam etmediği ayrıca bir bölümünün engellilik yardımı için kayıt olduğu da tespit edilmiştir (Geuskens, Burdorf, and Hazes 2007).

Şekil 2. Kronik hastalık sonrası iş durumu



Romatoid artritli bireylerin gösteri iş devamsızlığının 2,5 yılda %3,7'den %84'e çıktığı tespit edilmiş ayrıca çalışma verimliliğinin ciddi oranda düşük olduğu görülmüştür. Bu durum tıbbi rehabilitasyon kadar verimli çalışma koşullarının eksikliğini de göstermektedir. **Şekil 2.** de gösterildiği üzere çalışmaya devam eden kronik hastalıklı bireylerde verimlilik kaybı gözlemlenirken, sağlığını öne alan kişilerde hastalık sebebiyle iş devamsızlığı görülmektedir. Kronik hastalığı olan bireylerle yapılan bir görüşmede, kişilerin iş hayatına başarı ile devam etmek için aşağıda yer alan 3 faktörün belirleyici güç taşıyabileceği ortaya konulmuştur. Bu faktörler şöyle sıralanabilir:

1. **Uygun çalışma koşulları:** Hastalığa bağlı verim kaybını giderecek çevresel koşulları temsil eder.

2. **Yönetim desteği:** Prosedürel süreçleri ve işin tipini, yükünü belirleyen yöneticileri ve amirleri tanımlar.

3. **Çalışma arkadaşları desteği:** Kronik hastalığı olan bireyin çalışma arkadaşları tarafından saygıyla karşılanıp desteklenmesini tanımlar.

4. İŞE DÖNÜŞ

Kronik hastalığı olan bireylerin işe devamı ve iş veriminin arttırılması adına atılabilecek bazı adımlar mevcuttur. Sağlığı sağlama ve geliştirme temel olarak tercih edilen bir başlıktır. Bunun sağlanması birden fazla kesimin görevi ve odak noktası olarak öne çıkarılmalıdır. **Politikalar, araştırmalar ve uygulamalar** ücretli istihdamı sağlayacak yeni yaklaşımlar geliştirebilir (Henry and Lucca 2004; Reneman et al. 2013).

- I. Tedavi ve rehabilitasyon programlarının maliyet etkinliği gerçekleştirilerek bunun iş gücü piyasası ve sağlık hizmetleri ile ilişkisi belirlenmelidir.
- II. İş yerinde meydana gelen üretkenlik kaybı, hastalığa bağlı iş devamsızlığı ve işle ilgili engellilikten kaynaklanan dolaylı maliyetler doğrudan tıbbi maliyetleri arttıracaktır.
- III. ICF çekirdek setlerinden kas iskelet sistemi ve subakut süredeki rahatsızlıklara yönelik kapsamlı bir setin oluşturulması faydalı olabilir.
- IV. Tedavi ile ilgili randomize kontrollü araştırmaların temel sonuç ölçütü olarak kullanılması önemlidir.
- V. İşyerlerinin ‘engelli dostu’ hale getirilmesi için mevzuat ve düzenlemelere ihtiyaç vardır.
- VI. Kronik hastalığı olan bireylerin ücretli istihdamını engelleyen ve bunu bireysel bir seçim olmaktan çıkaran bariyerlerin dikkatle incelenmesi gereklidir.
- VII. İş yeri adaptasyonları, sağlık sistemine oryantasyon ve destek, hak kazanma programları ve sosyal damgalama gibi hem sosyal hem de fiziksel engeller mevcuttur.
- VIII. Kronik sağlık sorunları olan kişiler için mesleki rehabilitasyonda, iş gücü piyasası desteğini gerekli tıbbi tedavi ve rehberlikle bütünleştirmek oldukça önemlidir.

- IX. Programlar, optimum iş katılımı için önemli engelleri ele almalı ve iş verenler, hizmet sağlayıcıları gibi diğer paydaşlarla yakın iş birliği içinde çalışılmalıdır.

4.1. İŞ YERİNE ENTEGRESYON

İş yerine entegrasyon, her şeyden önce belirli bir işyerinde görevleri yerine getirecek yetkinliklere ve kapasitelere sahip olabilmek, işyerinde sosyal ilişkilerin bir parçası olarak bunlara dahil olmak ve bireysel sağlık açısından entegre olmak demektir. İşyeri entegrasyonu ile kişilerde:

- ❖ Öz saygı
- ❖ Motivasyon
- ❖ Haysiyet
- ❖ Özgürlük
- ❖ Saygı
- ❖ Bağımsızlık vb. kazanımlar ortaya çıkar.

Bu durum sadece engelli veya hasta kişiler için değil tüm çalışanlar için geçerlidir. Geleneksel bakış açısı tıbbi rehabilitasyon sonrasında kişinin işe geri dönüşü için iyileşmesini, hastalığının tamamen geçmesini beklemektedir. Engelli bireyler için iyileşme sürecinin uzun olması ve tam anlamıyla gerçekleşmeme ihtimalinin olması geleneksel bakış açısı ile uyuşmayan bir sonuç ortaya çıkarmaktadır. ‘Salutogen Modeli’ nin sunduğu bakış açısı yetersizliklerden ziyade kazanımlara odaklanır: Kişi hangi bakış açıları ve koşullarda çalışmaya devam edebilir. İş yerindeki iş ve sosyal ilişkiler, sağlık koşullarının sürdürülmesi ve iyileştirilmesi için çok önemli olarak görülebilir. **Bireye öz saygı, aidiyet ve anlam duygusu, topluluklarda ve daha geniş toplumlarda değerli bir rol oynama duygusu** sağlar (Geisen 2014).

❖ Bu durum ve bakış açısı, **engellilik yönetimi** fikrini ortaya çıkarmaktadır. Engellilik yönetimi bireyin yapabileceklerine odaklanarak ve tüm diğer konuların gerekliliği göz önünde bulundurularak toplumsal hayatta istihdamı kişi için mümkün kılmayı hedeflemektedir. Bu bireysel ve örgütsel bir çaba olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Arendt, Hannah. 2002. *Vita Activa*. Boom.
- Battista, Mark E. 1996. "Disability Evaluation." *JAMA* 276(22):1847–48.
- Escorpizo, Reuben, Sören Brage, Debra Homa, and Gerold Stucki. 2016. *Handbook of Vocational Rehabilitation and Disability Evaluation*. Springer.
- Escorpizo, Reuben, Michiel F. Reneman, Jan Ekholm, Julie Fritz, Terry Krupa, Sven-Uno Marnetoft, Claude E. Maroun, Julietta Rodriguez Guzman, Yoshiko Suzuki, and Gerold Stucki. 2011. "A Conceptual Definition of Vocational Rehabilitation Based on the ICF: Building a Shared Global Model." *Journal of Occupational Rehabilitation* 21:126–33.
- Finger, Monika E., Reuben Escorpizo, Andrea Glässel, Hans Peter Gmünder, Miriam Lückenkemper, Chetwyn Chan, Julie Fritz, Urban Studer, Jan Ekholm, and Nenad Kostanjsek. 2012. "ICF Core Set for Vocational Rehabilitation: Results of an International Consensus Conference." *Disability and Rehabilitation* 34(5):429–38.
- Geisen, Thomas. 2011. *Arbeit in Der Moderne*. Springer.
- Geisen, Thomas. 2014. "Workplace Integration through Disability Management." Pp. 55–71 in *Handbook of Vocational Rehabilitation and Disability Evaluation: Application and Implementation of the ICF*. Springer.
- Geuskens, Goedeke A., Alex Burdorf, and Johanna M. W. Hazes. 2007. "Consequences of Rheumatoid Arthritis for Performance of Social Roles--a Literature Review." *The Journal of Rheumatology* 34(6):1248–60.
- Harder, Henry G., and Liz R. Scott. 2005. *Comprehensive Disability Management*. Elsevier Health Sciences.
- Henry, Alexis D., and Anna M. Lucca. 2004. "Facilitators and Barriers to Employment: The Perspectives of People with Psychiatric Disabilities and Employment Service Providers." *Work* 22(3):169–82.
- KAYIHAN, Hülya, and Barkın Köse. 2018. "Türkiye’de ve Dünyada Mesleki Rehabilitasyon." *Turkiye Klinikleri Psychology-Special Topics* 3(1):30–41.
- Langman, Clive. 2012. *Introduction to Vocational Rehabilitation: Policies, Practices and Skills*. Routledge.
- Marnetoft, Sven-Uno. 2014. "Vocational Rehabilitation." Pp. 73–103 in *Handbook of Vocational Rehabilitation and Disability Evaluation: Application and Implementation of the ICF*. Springer.
- Matheson, Leonard N., Michael Kane, and David Rodbard. 2001. "Development of New Methods to Determine Work Disability in the United States." *Journal of Occupational Rehabilitation* 11:143–54.

- MT, Jiménez Buñuales, and Martín Moreno JM. 2002. "International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) 2001." *Revista Espanola de Salud Publica* 76(4):271–79.
- Reneman, M. F., T. T. Beemster, M. J. A. Edelaar, J. M. van Velzen, C. van Bennekom, and R. Escorpizo. 2013. "Towards an ICF-and IMMPACT-Based Pain Vocational Rehabilitation Core Set in the Netherlands." *Journal of Occupational Rehabilitation* 23:576–84.
- Stubbs, Jonathan, and Guy Deaner. 2005. "When Considering Vocational Rehabilitation: Describing and Comparing the Swedish and American Systems and Professions." *Work* 24(3):239–49.
- Stucki, Gerold, Soren Brage, Debra Homa, and Reuben Escorpizo. 2014. "Conceptual Framework: Disability Evaluation and Vocational Rehabilitation." Pp. 3–10 in *Handbook of vocational rehabilitation and disability evaluation: Application and implementation of the ICF*. Springer.



BÖLÜM 18

Diz Osteoartrinde Telerehabilitasyon Uygulamaları

Cihan Caner Aksoy¹ & Emrah Afsar²

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0003-0538-3613

² Dr. Öğr. Üyesi Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, ORCID: 0000-0001-9210-754X

OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA) kıkırdak ve subkondral kemik hasarı ile eklem ve doku mekaniklerinde değişimlerin meydana geldiği bir kas-iskelet sistemi problemidir. OA, genellikle yaşlanma ile ilişkilendirilse de obezite, genetik yatkınlık, eklem yaralanmaları ve bazı mesleki risk faktörleri ile de ilişkili olarak gelişebilmektedir (Kuş, 2024; Eser, 2024; Karapınar ve ark. 2020). Ayrıca, OA, eklemdeki inflamasyon süreçleri ile de bağlantılıdır ve bu durum, hastalığın ilerlemesiyle birlikte ağrıya ve fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir (Reisli, 2017). Yaşla birlikte OA görülme sıklığı artmaktadır ve yaşlı popülasyondaki obezite oranlarının artışı ile OA görülme sıklığının daha da artış göstereceği düşünülmektedir. (Latif-Zade ve ark., 2021)

Yaygın şekilde görülen OA, doğrudan maliyetler meydana getirdiği gibi dolaylı şekilde de maddi kayıplara neden olabilmektedir. OA ile ilgili doğrudan maliyetler tedavi için yapılan sağlık harcamaları olarak karşımıza çıkarken, hastalık nedeniyle ortaya çıkan iş gücü kaybı ve üretkenlikteki düşüşler dolaylı maliyetleri oluşturmaktadır. 2024 yılı itibarıyla, OA tedavi maliyetlerinin yıllık olarak kişi başına ortalama 10,000 EUR civarında olduğu bildirilmiştir (Kajos, 2024). Sciaccaluga ve ark.'nın 2024 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ise söz konusu maliyetlerin 2030 yılına kadar dört katına çıkmasının beklendiği belirtilmiştir (Sciaccaluga ve ark., 2024). Bu yüksek maliyetlerin sağlık sunucuları tarafından ne ölçüde karşılanabileceği ve söz konusu maliyetlerin diğer sağlık hizmetlerini etkileyip etkileyemeyeceği ise henüz belirsizdir.

OA, genellikle diz, kalça ve el eklemlerinde görülmektedir. Hastalığın başlangıcı sinsidir ve semptomlar asimetrik bir şekilde ortaya çıkabilmektedir (Kuş, 2024). OA tanısı, hastanın semptomları, fiziksel muayene bulguları ve radyografik görüntüleme sonuçları ile konulmaktadır (Kuş, 2024; Eser, 2024). Radyografik bulgular, eklemdeki kıkırdak kaybı, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz gibi değişiklikleri içermektedir (Karapınar ve ark., 2020). OA, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur ve bu nedenle tedavi yöntemleri, semptomların yönetimi ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması üzerine odaklanmaktadır (Reisli, 2017).

OA, tedavi edilmediği takdirde ilerleyici bir hastalık olup, eklem deformitelemesine ve ciddi fonksiyon kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle, erken tanı ve müdahale, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilmektedir (Kuş, 2024; Eser, 2024).

Diz Osteoartriti

Diz osteoartriti (DOA), diz ekleminde eklem kıkırdağının dejenerasyonu ve eklem yüzeylerinin bozulması ile karakterize edilen yaygın bir eklem hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 32,5 milyon kişi DOA'dan etkilenmekte ve tedavi almak için sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Bu hali ile DOA en yüksek maliyetlere neden olan ikinci hastalık konumundadır. Bu durum, diz ekleminde ağrı, sertlik ve hareket kısıtlılığı gibi semptomlarla kendini göstermektedir. DOA, genellikle yaşlanma, yetersiz fiziksel aktivite, obezite, genetik yatkınlık, şimdiki veya daha önce geçirilmiş eklem yaralanmaları ve aşırı kullanım gibi faktörlerin etkisi altında gelişmektedir (Çolak ve ark., 2020; Latif-Zade ve ark., 2021; Muraki ve ark., 2013; Tuncer ve ark., 2012). DOA, toplumda büyük bir popülasyonu etkileyerek önemli bir sakatlık kaynağı olmaktadır ve bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (Barutçu & Özgen, 2018; Muraki ve ark., 2013; Katz ve ark., 2021).

DOA, belirli demografik gruplarda daha yaygın olarak görülmektedir. Bu hastalığa genellikle 50 yaş ve üzerindeki kişilerde rastlanmaktadır. Türkiye'de 2021 yılında yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzerindeki bireylerde DOA prevalansının %14,8 olduğu, bu oranların kadınlarda %22,5, erkeklerde ise %8 olduğu bildirilmiştir (Özgür & Rızalar, 2021).

DOA ile ilgili doğrudan maliyetler oldukça yüksektir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde DOA tedavisinin mali yükünün yıllık 5,7 milyar dolar ile 15 milyar dolar arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Li, 2024). Bu rakam, ilaçlar, fizyoterapi ve total diz artroplastisi (TDA) gibi cerrahi prosedürler de dahil olmak üzere çeşitli tedavi yöntemlerine yapılan harcamaları yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalar, OA ilgili tıbbi maliyetlerin bir ülkenin gayri safi yurtiçi hasılasının yaklaşık %1-2,5'ini oluşturabileceğini göstermektedir (Höld, 2024). Bu ekonomik etki, özellikle sağlık sistemlerinin, yaşlanan nüfus ve artan obezite oranları nedeniyle baskı altında olduğu sanayileşmiş ülkelerde daha belirgindir (Kajos, 2024).

DOA ile ilişkili dolaylı maliyetler de aynı derecede endişe vericidir. Bu maliyetler, iş kaybı, erken emeklilik ve etkilenen bireylere yardımcı olmak için bakıcılara duyulan ihtiyaç nedeniyle azalan üretkenlikten kaynaklanmaktadır. Avusturya'da, DOA kaynaklı sağlık kuruluşlarına yapılan başvurularının yılda 3,5 milyardan fazla maliyetinin olduğu, ek olarak DOA'nın 424 milyar dolarlık tahmini verimlilik kaybına neden olduğu öngörülmektedir (Ackerman, 2024). Bu rakamlar, DOA'nın doğrudan tıbbi harcamaların ötesine geçerek daha geniş toplumsal maliyetleri kapsayan kapsamlı ekonomik sonuçları olduğunu göstermektedir.

DOA'nın artan prevalansının önümüzdeki yıllarda bu ekonomik yükleri daha da ağırlaştırması beklenmektedir. Yaşlanan nüfus ve obezite gibi yaşam tarzı faktörleri nedeniyle DOA insidansının artacağını gösteren projeksiyonlarla, ilişkili maliyetlerin artması muhtemeldir (Li, 2024). Ojoawo ve ark., DOA'nın toplam OA yükünün önemli bir kısmını oluşturduğunu ve tahminlere göre bu yükün küresel olarak yaklaşık %85'ini temsil ettiğini bildirmiştir (Ojoawo ve ark., 2024). Bu istatistik, DOA'nın ekonomik etkisini azaltmak için etkili yönetim stratejilerine duyulan kritik ihtiyacın altını çizmektedir.

Diz Osteoartritinde Kullanılan Tedavi Yöntemleri

DOA tedavisinde kullanılan yöntemler, hastalığın evresine, bireyin genel sağlık durumuna ve semptomların şiddetine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak, tedavi yöntemleri farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar olarak iki ana gruba ayrılabilir. Bu tedavi yöntemleri, hastaların yaşam kalitesini artırmayı, ağrıyı azaltmayı ve eklem fonksiyonunu iyileştirmeyi hedeflemektedir (Demiriz & Sarıkaya, 2021; Çolak ve ark., 2020; Aktaş, 2023).

Farmakolojik Tedavi Yöntemleri:

DOA'da en yaygın kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri arasında non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), analjezikler ve kortikosteroidler yer almaktadır. NSAİİ'ler, ağrıyı ve inflamasyonu azaltmak için sıklıkla tercih edilmektedir (Demiriz & Sarıkaya, 2021; Çolak ve ark., 2020). Ayrıca, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları da aynı amaçla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, hiyaluronik asit enjeksiyonları DOA tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hiyaluronik asit, eklem sıvısının viskozitesini artırarak eklem hareketliliğini iyileştirebilmektedir (Aktaş, 2023).

Platelet-rich plasma tedavisi, DOA için son yıllarda popüler hale gelen bir diğer tedavi yöntemidir. Platelet-rich plasma, hastanın kendi kanından elde edilen ve büyüme faktörleri açısından zengin bir plazmadır. Bu tedavi, kırıldak onarımını teşvik etmek ve ağrıyı azaltmak amacıyla uygulanmaktadır (Filiz & Uçkun, 2018). Ayrıca, ozon tedavisi de DOA'nın yönetiminde kullanılan alternatif bir yöntemdir. Ozon gazı, eklem içine enjekte edilerek inflamasyonu azaltmayı ve ağrıyı hafifletmeyi hedefler (Akçalı ve ark., 2016).

Non-Farmakolojik Tedavi Yöntemleri:

DOA'da non-farmakolojik tedavi yöntemleri, fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarını içermektedir. Egzersiz, DOA olan bireylerde kas gücünü artırmak, eklem hareketliliğini geliştirmek ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için kritik öneme sahiptir (Çolak ve ark., 2020). Su içi egzersizleri, DOA olan hastalar

için özellikle faydalı olabilir, çünkü suyun kaldırma kuvveti, eklem üzerindeki yükü azaltarak ağrıyı hafifletmektedir (Çiçek & Yosmaoğlu, 2022).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemleri arasında kinesyo bantlama, kas enerji tekniği gibi manuel tedavi yöntemleri hem eksantrik hem konsantrik egzersizler, sıcak-soğuk uygulamalar, ultrason, transkutanöz elektriksek sinir stimülasyonu, şok dalga tedavisi, akuaterapi, pilates ve proprioseptif nöromusküler fasilitasyon teknikleri gibi yöntemler bulunmaktadır. Egzersiz ve elektroterapi modalitelerinin kombine edildiği durumlarda etkinliğin daha da arttığını gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Bu nedenle bu tedavi modalitelerinin hastanın ihtiyaçları doğrultusunda kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Bunlara ek olarak denge eğitimi, kan akışı kısıtlama tedavileri gibi yaklaşımlarda kullanılabilir. Bu yöntemler, çoğu zaman ağrıyı azaltmak ve eklem fonksiyonunu artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, kilo kontrolü ve obezitenin yönetimi, DOA tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Aşırı kilo, diz eklemi üzerindeki yükü artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (Çolak ve ark., 2020; Shamsi ve ark., 2020; Somaiya ve ark., 2024).

Cerrahi tedavi yöntemleri, konservatif tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulmaktadır. TDA, DOA tedavisinde en sık başvuru alan cerrahi yöntemlerden biridir. TDA, ağrıyı azaltmak ve eklem fonksiyonunu iyileştirmek için etkili bir yöntemdir (Çolak ve ark., 2020; Akşahin & Tağrıku, 2020). Bunun yanı sıra, yüksek tibial osteotomi ve unikondiler diz artroplastisi gibi diğer cerrahi seçenekler de mevcuttur (Akşahin & Tağrıku, 2020).

Sonuç olarak, DOA tedavisinde kullanılan yöntemler, bireylerin ihtiyaçlarına ve hastalığın seyrine göre değişiklik göstermektedir. Erken tanı ve uygun tedavi yöntemleri, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve bireylerin günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmeleri açısından kritik öneme sahiptir (Çolak ve ark., 2020; Aktaş, 2023; Demiriz & Sarıkaya, 2021). DOA yaygın şekilde görülen ve önemli direkt ve dolaylı maliyetlere yol açan bir patoloji olduğundan araştırmacı ve klinisyenler sürekli olarak farklı, yenilikçi ve etkin tedavi arayışı içerisinde bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan en popüler olanlarından birisi de telerehabilitasyondur.

Telerehabilitasyon

Telerehabilitasyon, rehabilitasyon hizmetlerinin telekomünikasyon teknolojileri aracılığıyla uzaktan sunulması olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem, özellikle fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında, hastaların sağlık profesyonelleri ile etkileşimde bulunmalarını sağlayarak, tedavi süreçlerini daha erişilebilir hale getirmektedir (Kum & Pehlivan, 2022; Yenil, 2023).

Telerehabilitasyon uygulamaları, genellikle video konferans, mobil uygulamalar ve diğer dijital platformlar aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Bu sayede, hastalar evlerinden çıkmadan, sağlık profesyonelleri ile iletişim kurabilir ve gerekli egzersizleri veya tedavi yöntemlerini uygulayabilirler (Ceylan, 2021).

Telerehabilitasyon Uygulamalarının Avantaj ve Dezavantajları

Telerehabilitasyon, fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu avantajlar arasında, hastaların evde tedavi alabilme imkânı, seyahat etme zorunluluğunun ortadan kalkması ve maliyetlerin düşmesi yer almaktadır. Telerehabilitasyon sistemleri, hastaların fiziksel olarak bir klinikte bulunmalarını gerektirmeden, uzaktan izleme ve değerlendirme yapabilmelerine de olanak tanımaktadır (Peretti ve ark., 2017; Solomon ve ark., 2022). Özellikle, ciddi sağlık sorunları olan bireyler için evde tedavi almak, yaşam kalitelerini artırmakta ve sosyal izolasyon hissini azaltmaktadır (Solomon ve ark., 2022; Roy ve ark., 2023). Telerehabilitasyon, COVID-19 pandemisi sırasında fizyoterapi seanslarının kısıtlanması nedeniyle daha fazla önem kazanmış ve bu süreçte hastaların rehabilitasyon ihtiyaçlarını karşılamak için etkili ve güvenli bir alternatif olarak öne çıkmıştır (Ceylan, 2021; Schacksen ve ark., 2021; Timurtaş ve Polat, 2022).

Bununla birlikte, telerehabilitasyonun bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Öncelikle, teknolojiye erişim ve kullanma becerisindeki eksiklikler, birçok fizyoterapist için önemli bir engel teşkil etmektedir (Albahrouh & Buabbas, 2021). Ayrıca, yüz yüze etkileşimin kaybı, hastaların tedavi sürecinde hissettikleri duygusal destek ve motivasyon üzerinde olumsuz bir etki yaratabilmektedir (Roy ve ark., 2023). Bazı araştırmalar, telerehabilitasyonun, yüz yüze rehabilitasyon kadar etkili olmayabileceğini ve özellikle denge rehabilitasyonu gibi bazı alanlarda yetersiz kalabileceğini göstermektedir (Appleby ve ark., 2019). Ayrıca, telerehabilitasyon süreçlerinde hastaların uyum oranları, yüz yüze tedaviye göre daha düşük olabilmektedir (Tabak ve ark., 2013).

Sonuç olarak, telerehabilitasyon, fizyoterapi alanında önemli avantajlar sunarken, aynı zamanda bazı zorluklar ve sınırlamalar da içermektedir. Bu nedenle, telerehabilitasyon uygulamalarının etkinliğini artırmak için, hem teknik altyapının güçlendirilmesi hem de hastaların ve sağlık profesyonellerinin bu yeni yöneme adaptasyon süreçlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

Telerehabilitasyonun Kullanım Alanları

Telerehabilitasyon, fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında önemli bir yenilik olarak, uzaktan sağlık hizmetleri sunma imkânı sağlamaktadır. Bu uygulama,

özellikle COVID-19 pandemisi döneminde güvenli sağlık hizmeti sunabilmek için popülerliği artan bir yöntem olup günümüzde fizyoterapinin neredeyse tüm alanlarında kullanılmaktadır (Çelik, 2023; Latif-Zade ve ark., 2021; Kum & Pehlivan, 2022). Bu tür uygulamalar, hastaların tedavi süreçlerini daha ilgi çekici hale getirirken, aynı zamanda sağlık profesyonellerinin de hastalarını daha objektif yollarla izlemelerine olanak tanır (Özden ve ark., 2020).

Telerehabilitasyon nörolojik rehabilitasyon alanında, inme, Parkinson Hastalığı ve diğer nörolojik durumlar için rehabilitasyonun farklı aşamalarında ve değişik formlarda kullanılmaktadır. Bu alanda, hastalar evlerinde fizyoterapi alırken, sağlık profesyonelleri uzaktan izleme ve rehberlik yapabilmektedir. Örneğin, inme hastaları için uygulanan kısıtlama indüklenmiş hareket tedavisi, telerehabilitasyon ile desteklenerek, hastaların motor fonksiyonlarını geliştirmelerine yardımcı olmaktadır (Saygılı ve ark., 2022). Telerehabilitasyon, bu tür hastaların tedavi süreçlerini sürdürebilmeleri için önemli bir araç haline gelmiştir.

Ortopedik rehabilitasyon alanında, telerehabilitasyon, diz ve kalça protezleri sonrası rehabilitasyon süreçlerinde, omuz eklemi ile ilgili cerrahiler sonrasında, bel ağrısı olanlarda ve skolyozda etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Hastalar, evde uygulayabilecekleri egzersiz programları ile tedavi süreçlerini sürdürebilmektedirler. Uzaktan izleme sayesinde, sağlık profesyonelleri hastaların ilerlemesini takip edebilmekte ve gerektiğinde müdahalelerde bulunabilmektedirler (Christiansen ve ark., 2021; Dario ve ark., 2017; Özden ve ark., 2020; Tümtürk ve ark., 2023). Bu durum, hastaların tedaviye uyumunu artırmakta ve iyileşme süreçlerini hızlandırmaktadır.

Telerehabilitasyon, pediatrik rehabilitasyon alanında da önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle çocuklarda fiziksel engellerin tedavisinde, uzaktan eğitim ve izleme yöntemleri kullanılmaktadır. Çocuklar, ev ortamında eğlenceli ve motive edici egzersizlerle tedavi süreçlerine dahil edilebilirler. Bu yaklaşım, çocukların tedaviye olan ilgisini artırmakta ve ailelerin de sürece katılımını teşvik etmektedir (Özden ve ark., 2020).

Telerehabilitasyon, kronik hastalıkları olan bireylerin yönetiminde de etkili bir yöntemdir. Obezite, diyabet ve kalp hastalığı gibi durumlarda, hastalar uzaktan izlenebilir ve uygun egzersiz programları ile desteklenebilmektedir. Bu tür uygulamalar, hastaların yaşam kalitelerini artırmakta ve sağlık durumlarını iyileştirmektedir (Kum & Pehlivan, 2022). Ayrıca, telerehabilitasyon, hastaların sağlık profesyonelleri ile düzenli iletişim kurmalarını sağlayarak, tedavi süreçle-

rini daha etkili hale getirmektedir. Kronik hastalıkların etkin şekilde yönetilebilmesi sayesinde, bu hastalıkların neden olduğu ikincil sorunların önlenmesi için de gerekli müdahalelerin yapılması sağlanabilmektedir.

Diz Osteoartrinde Telerehabilitasyon Uygulamaları

DOA’da telerehabilitasyonun kullanımının araştırıldığı çalışmalarda bu yöntemin farklı şekillerde ve amaçlarla kullanıldığı dikkati çekmektedir. DOA yönetiminde telerehabilitasyon, ağrının kontrol altına alınması, kas kuvvetinin iyileştirilmesi, günlük yaşama katılımın ve fonksiyonların artırılması amaçlarıyla kullanılabilirliğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Bu alanda özellikle hasta takibindeki sorunlar, hastaların belirlenen zamanlarda istenen mekânda bulunmasında hem hasta hem de sağlık kuruluşu tarafında yaşanan güçlükler, DOA gibi patolojilerin takip, katılım ve yüksek motivasyon gerektiren doğası, rehabilitasyon teknolojileri ve telerehabilitasyonun yaşlanan dünyada DOA gibi patolojilerin yönetiminde ön plana çıkartmaktadır. Günümüzde hasta verilerinin giyilebilir ivmeölçerler ile toplanarak bulut ortamında saklanması, bu veriler üzerinden telerehabilitasyon uygulamalarının planlanması ve gerçekleştirilmesi araştırmacıların ilgisini çeken konular olarak karşımıza çıkmaktadır (Zong-Jie ve ark., 2024).

Telerehabilitasyon uygulamalarının etkinliği üzerine yapılan sistematik incelemeler, bu tür programların geleneksel yüz yüze rehabilitasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında benzer veya daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. DOA’da ağrı yönetiminde telerehabilitasyon uygulamalarının etkinliğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Cerdán-de-las-Heras ve ark., 2021; Chughtai ve ark, 2018; Krzyzaniak ve ark., 2023; Latif-Zade ve ark., 2021; Leila ve Najah, 2015; McGeary ve ark., 2012; Saragiotto ve ark., 2020; Xiang ve ark., 2022). Naeemabad ve ark.’nın yaptıkları çalışmada ise telerehabilitasyonun rutin egzersiz programlarına göre ağrının kontrolünde daha etkin olduğu sonucuna ulaşmıştır (Naeemabad ve ark. 2020).

Literatürde DOA’lı olguların fonksiyonlarının iyileştirilmesinde telerehabilitasyon yöntemleri yüz yüze rehabilitasyon yöntemleri ile benzer şekilde etkili olduğu sonucuna ulaşan (Chughtai ve ark, 2018; Krzyzaniak ve ark., 2023; Lawford ve ark., 2017; Leila ve Najah, 2015; Saragiotto ve ark., 2020; Tümtürk ve ark., 2023; Xiang ve ark., 2022) ve hatta telerehabilitasyon yöntemlerinin geleneksel girişimlerden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Moutzouri ve ark., 2024; Naeemabad ve ark. 2020).

DOA'lı hastaların yaşam kalitelerinin ve günlük yaşam aktivitelerine katılımının iyileştirilmesinde telerehabilitasyonun etkinliğinin belirlendiği çalışmalar bulunmaktadır (Lawford ve ark., 2017; Leila ve Najah, 2015; Moutzouri ve ark., 2024; Saragiotto ve ark., 2020; Tümtürk ve ark., 2023). Bu etkinlik düzeyi yüz yüze rehabilitasyon uygulamaları ile benzerdir (Krzyzaniak ve ark., 2023).

Telerehabilitasyon uygulamalarında DOA'lı hastalar açısından memnuniyet ve hasta uyumu oranları yüksektir. Bu durum hasta memnuniyetinin de telerehabilitasyon sistemleri ile artırılabilceğini ve yüksek bir uyum ile uygulamaların gerçekleştirilebileceğini göstermektedir (Cerdán-de-las-Heras ve ark., 2021; Chughtai ve ark., 2018; Krzyzaniak ve ark., 2023; Naeemabad ve ark., 2020; Saragiotto ve ark., 2020). Bununla birlikte telerehabilitasyonun uygulanabilirliği, hastaların teknolojiye olan aşinalığına ve internet erişimlerine bağlıdır. Guo ve ark., internet erişim ortamının telerehabilitasyon kullanımını olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir (Guo ve ark., 2023). Bu nedenle, telerehabilitasyon programlarının etkinliğini artırmak için, hastaların dijital okuryazarlık seviyelerinin yükseltilmesi ve internet hizmetlerine erişimlerinin iyileştirilmesi gerekmektedir.

Telerehabilitasyon uygulamalarının DOA'lı hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin geliştirilmesinde etkili olduğunu vurgulayan yayınlar literatürde yer almaktadır (Cerdán-de-las-Heras ve ark., 2021; Moutzouri ve ark., 2024; Ortiz-Piña ve ark., 2018). Fiziksel aktivite düzeyini arttırmak üzere gerçekleştirilen telerehabilitasyon uygulamalarının etkinliği takibin yapıldığı 12 hafta boyunca devam etmektedir (Naeemabad ve ark., 2020).

DOA'lı hastalarda telerehabilitasyonun özellikle etkin sağlık hizmetlerine erişimin mümkün olmadığı veya kısıtlandığı durumlarda kullanımı önerilmektedir (Latif-Zade ve ark., 2021). Özellikle, fiziksel engelleri olan veya sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluk çeken bireyler için telerehabilitasyon, önemli bir çözüm sunmaktadır.

DOA'lı hastalarda telerehabilitasyon uygulamalarında herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (Naeemabad ve ark., 2020; Saragiotto ve ark., 2020). Ek olarak sınırlı sayıda çalışmada telerehabilitasyon uygulamalarının maliyet/etkinliği araştırılmış ve telerehabilitasyon uygulamalarının yüz yüze rehabilitasyon uygulamalarından daha düşük maliyete sahip olduğu belirlenmiştir (Krzyzaniak ve ark., 2023). Geleneksel rehabilitasyon yöntemlerine kıyasla, telerehabilitasyon, ulaşım maliyetlerini azaltmakta ve sağlık hizmetleri sunucuları için ekonomik bir alternatif sunmaktadır (Baigi ve ark., 2022). Bu durum, özellikle düşük gelirli bireyler için sağlık hizmetlerine erişimi artırmaktadır. Kotnik'in (2023) çalışmasında ise DOA'lı hastalar için telerehabilitasyonun faydaları ve zorlukları ele

alınmıştır. Araştırma, DOA hastalarının telerehabilitasyonu maliyet ve zaman tasarrufu sağlayan, erişilebilir ve esnek bir yöntem olarak değerlendirdiğini göstermektedir. Fakat hastaların fizyoterapistleri ile yüz yüze etkileşim beklentilerinin bulunduğu ve teknik sorunların ortaya çıkması durumunda teknik destek ihtiyaçları ortaya çıkması durumunda ne yapmaları gerektiğini bilememeleri gibi endişelerinin bulunduğu da ifade edilmektedir (Kotnik,2023).

Sonuç olarak, DOA olan bireylerde telerehabilitasyon, fiziksel aktivite düzeyini artırma, ağrıyı azaltma ve genel yaşam kalitesini iyileştirme konularında önemli bir potansiyele sahiptir. Geleneksel rehabilitasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında, telerehabilitasyonun etkinliği ve mekân ihtiyacı açısından sağladığı avantajlar, bu yaklaşımın gelecekte daha fazla benimsenmesini sağlayabilir. Ancak, bu uygulamaların etkinliğini artırmak için hastaların teknolojiye erişimlerinin ve dijital okuryazarlıklarının geliştirilmesi gerekmektedir. DOA'lı hastalarda telerehabilitasyon ve yüz yüze şekilde yapılan uygulamaların etkinliği benzerdir. Sonuç olarak tedavinin uygulama şeklinden ziyade tedavinin içeriğinin önemli olduğu unutulmamalıdır. (Latif-Zade ve ark., 2021).

Kaynaklar

- Ackerman, I. (2024). Ensuring a fit-for-purpose resource for consumers, clinicians and health services: the updated osteoarthritis of the knee clinical care standard. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 94(7-8), 1204-1208. <https://doi.org/10.1111/ans.19163>
- Akcali, D., İnan, N., Vuralı, D., Dayanır, H., & Babacan, A. (2016). Gonartroz Hastalarında İntraartiküler Ozon Enjeksiyonunun Ağrıya Etkisi. *Gazi Medical Journal*, 27(3).
- Akşahin, E., & Tağrıku, B. (2020). Diz çevresi osteotomilerinde güncel yaklaşımlar. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği*, 19(3). <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2020.58>
- Aktaş, S. (2023). Diz osteoartritte enjeksiyon yöntemleri. *Unika Journal of Health Sciences*. <https://doi.org/10.47327/unikasaglik.2023.58>
- Albahrouh, S. and Buabbas, A. (2021). Physiotherapists' perceptions of and willingness to use telerehabilitation in kuwait during the covid-19 pandemic. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01478-x>
- Appleby, E., Gill, S., Hayes, L., Walker, T., Walsh, M., & Kumar, S. (2019). Effectiveness of telerehabilitation in the management of adults with stroke: a systematic review. *Plos One*, 14(11), e0225150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225150>
- Baigi, S., Mousavi, A., Kimiafar, K., & Sarbaz, M. (2022). Evaluating the cost effectiveness of tele-rehabilitation: a systematic review of randomized clinical trials. *Frontiers in Health Informatics*, 11(1), 118. <https://doi.org/10.30699/fhi.v11i1.368>
- Barutçu, N., & Özgen, M. (2018). Osteoartritte nöropatik ağrı. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(2), 196-202.
- Cerdán-de-las-Heras, J., Balbino, F., Løkke, A., Catalán-Matamoros, D., Hilberg, O., & Bendstrup, E. (2021). Effect of a new tele-rehabilitation program versus standard rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.3390/jcm11010011>
- Ceylan, A. (2021). Covid-19 süreci ve fizyoterapide telerehabilitasyon uygulamaları: derleme. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(3), 617-627. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.866267>
- Çelik, E. (2023). Kas iskelet sistemi hastalıklarında telerehabilitasyon. *Journal of Medical Topics and Updates*, 2(3), 74-80. <https://doi.org/10.58651/jomtu.1389337>

- Christiansen, D. H., Frost, P., & Falla, D. (2021). The effect of home-based exercise interventions on rehabilitation outcomes after shoulder surgery. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 30(7), 1666-1675.
- Chughtai, M., Kelly, J. J., Newman, J. M., Sultan, A. A., Khlopas, A., Sodhi, N., & Mont, M. A. (2018). The role of virtual rehabilitation in total and unicompartmental knee arthroplasty. *The Journal of Knee Surgery*, 32(1), 105-110. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637018>
- Çiçek, T., & Yosmaoğlu, B. (2022). Diz osteoartriti hastalarda su içi egzersiz tedavisinin ağrı, kas kuvveti ve fonksiyonelliğe etkisi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 9(3), 170-178. <https://doi.org/10.15437/jetr.955438>
- Çolak, İ., Karakoç, Z., Mete, E., Özen, T., Bulut, G., & Çolak, T. (2020). Primer diz osteoartrisinde total diz artroplastisi ve konservatif tedavi sonrası ağrı, fiziksel aktivite düzeyi ve fonksiyonellik. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. <https://doi.org/10.33631/duzcesbed.644577>
- Dario, A. B., Cabral, A. M., Almeida, L., Ferreira, M. L., Refshauge, K., Simic, M., & Ferreira, P. H. (2017). Effectiveness of telehealth-based interventions in the management of non-specific low back pain: A systematic review with meta-analysis. *The Spine Journal*, 17(9), 1342-1351.
- Demiriz, S. and Sarikaya, S. (2021). Diagnosis in knee osteoarthritis patients and current treatment in light of guidelines. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 5(2), 115-124. <https://doi.org/10.29058/mjwbs.859694>
- Eser, F. (2024). Total hip arthroplasty rehabilitation: traditional review. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 27(1), 74-82. <https://doi.org/10.31609/jpmrs.2023-95294>
- Filiz, M. & Uçkun, A. (2018). Diz osteoartrisinde plateletten zengin plazma tedavisinin hematolojik parametrelere etkisi. *Akdeniz Medical Journal*. <https://doi.org/10.17954/amj.2018.141>
- Guo, J., Luo, R., Xu, Y., Chen, S., Yi, L., Yan, Q., & Zhou, Q. (2023). Effects of the internet access environment on utilization of tele-rehabilitation for adolescents with visual or hearing disabilities. *Youth & Society*, 56(2), 351-371. <https://doi.org/10.1177/0044118x231171944>
- Höld, E. (2024). Nutrition and movement to improve quality of life in patients with knee osteoarthritis: the numoqua study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08048-2>
- Kajos, L. (2024). Annual epidemiological and health insurance disease burden of hip osteoarthritis in hungary based on nationwide data. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07513-y>
- Karapınar, M., Başkurt, F., Başkurt, Z., & Ünal, M. (2020). Farklı evrelerde diz osteoartriti olan hastalarda ayak ve ayak bileği değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(4), 463-470. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.704497>

- Katz, J., Arant, K., & Loeser, R. (2021). Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis. *Jama*, 325(6), 568. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>
- Kılıççeken, S., Cubukcu, B., & Yüzgeç, U. (2022). Telerehabilitation application with cocomodel for patients with shoulder damage. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 53-60. <https://doi.org/10.31796/ogummf.953232>
- Krzyzaniak, N., Cardona, M., Peiris, R., Michaleff, Z. A., Greenwood, H., Clark, J., ... & Glasziou, P. (2023). Telerehabilitation versus face-to-face rehabilitation in the management of musculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy Reviews*, 28(2), 71-87.
- Kotnik, P. (2023). Opinions on remote treatment programmes for patients with knee osteoarthritis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11(F), 196-205. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.11826>
- Kum, R., & Pehlivan, E. (2022). Farklı Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Alanlarında Telerehabilitasyon. *Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ve Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 166-180. <https://doi.org/10.46413/bone-yusbad.1077637>
- Kuş, G. (2024). Osteoartrit ve rehabilitasyonu. Tarakcı E, ed. *Romatolojik Hastalıklarda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon: Kanıta Dayalı Perspektif*. İstanbul: İÜC Yayınevi; 2024
- Latif-Zade, T., Tucci, B., Verbovetskaya, D., Bialkin, E., Ng, B., Heddon, S., & Ber-teau, J. P. (2021). Systematic review shows tele-rehabilitation might achieve comparable results to office-based rehabilitation for decreasing pain in patients with knee osteoarthritis. *Medicina*, 57(8), 764.
- Lawford, B., Bennell, K., & Hinman, R. (2017). Consumer perceptions of and willingness to use remotely delivered service models for exercise management of knee and hip osteoarthritis: a cross-sectional survey. *Arthritis Care & Research*, 69(5), 667-676. <https://doi.org/10.1002/acr.23122>
- Leila, D. R. M. and Najah, G. I. B. (2015). Therapeutic features of medical care of knee osteoarthritis: a study of 60 cases. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 03(05). <https://doi.org/10.4172/2329-9096.1000295>
- Li, E. (2024). Global burden and socioeconomic impact of knee osteoarthritis: a comprehensive analysis. *Frontiers in Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1323091>
- McGeary, D. D., McGeary, C. A., Gatchel, R. J., Allison, S., & Hersh, A. (2013). Assessment of research quality of telehealth trials in pain management: A meta-analysis. *Pain Practice*, 13(5), 422-431.
- Moutzouri, M., Koumantakis, G. A., Hurley, M., Kladouchou, A. G., & Giftofos, G. (2024). Effectiveness of a Web-Guided Self-Managed Telerehabilitation

- Program Enhanced with Outdoor Physical Activity on Physical Function, Physical Activity Levels and Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 934.
- Muraki, S., Tanaka, S., & Yoshimura, N. (2013). Epidemiology of knee osteoarthritis. *OA Sports Medicine*, 1(3). <https://doi.org/10.13172/2053-2040-1-3-1116>
- Naeemabadi, M., Fazlali, H., Najafi, S., Dinesen, B., & Hansen, J. (2020). Telerehabilitation for patients with knee osteoarthritis: a focused review of technologies and teleservices. *JMIR Biomedical Engineering*, 5(1), e16991.
- Ortiz-Piña, M., Salas-Fariña, Z., Mora-Traverso, M., Martín-Martín, L., Galiano-Castillo, N., García-Montes, I., ... & Ariza-Vega, P. (2018). A home-based tele-rehabilitation protocol for patients with hip fracture called @ctivehip. *Research in Nursing & Health*, 42(1), 29-38. <https://doi.org/10.1002/nur.21922>
- Ojoawo, A. O., Odesanya, O., Kunuji, K., Mbada, C. E., & Adedeji, O. O. (2024). Effect of clinic-based and telemonitored home-based intervention on pain intensity, functioning and quality of life in patients with knee osteoarthritis. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 22(1), 73-81. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2024.1.14>
- Özden, F., Arık, A., & Tuğay, N. (2020). Current telerehabilitation approaches in orthopaedic physiotherapy. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 5(2), 354-360. <https://doi.org/10.5336/healthsci.2019-70990>
- Özgür, Ş. & Rızalar, S. (2021). Investigation of postoperative pain management in patients who underwent total knee prosthesis. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 237-246. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.889197>
- Peretti, A., Amenta, F., Tayebati, S., Nittari, G., & Mahdi, S. (2017). Telerehabilitation: review of the state-of-the-art and areas of application. *Jmir Rehabilitation and Assistive Technologies*, 4(2), e7. <https://doi.org/10.2196/rehab.7511>
- Reisli, R. (2017). Kronik bel-boyun ağrılı hastada opioid analjezikler. *Türk Ortopedi Ve Travmatoloji Birliği Derneği*, 16(2). <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2017.22>
- Roy, A., Duruflé, A., Piette, P., Fraudet, B., Lofficial, V., & Gallien, P. (2023). Telerehabilitation during the covid-19 pandemic, what are the determinants of satisfaction for chronic diseases? a retrospective study. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 4. <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1108087>
- Saragiotto, B. T., Fioratti, I., Deveza, L., Yamato, T. P., Richards, B. L., Maher, C. G., ... & Costa, L. O. (2020). Telerehabilitation for hip or knee osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(6).
- Saygılı, F., Eldemir, S., & Guclu-Gunduz, A. (2022). Constraint induced movement therapy based telerehabilitation practices in stroke patients. *Adnan Menderes*

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 6(2), 394-404. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.1022290>
- Schacksen, C., Henneberg, N., Muthulingam, J., Morimoto, Y., Sawa, R., Saitoh, M., ... & Dinesen, B. (2021). Effects of telerehabilitation interventions on heart failure management (2015-2020): scoping review. *Jmir Rehabilitation and Assistive Technologies*, 8(4), e29714. <https://doi.org/10.2196/29714>
- Sciaccaluga, C. L., Jaimes, K., & Guerrero, P. (2024, January). Accuracy of an artificial-intelligence-based system for pose estimation and its predictive capacity for hip osteoarthritis. In *Third International Conference on Biological Engineering and Medical Science (ICBioMed2023)* (Vol. 12924, pp. 928-934).
- Shamsi, S., Al-Shehri, A., Al Amoudi, K. O., & Khan, S. (2020). Effectiveness of physiotherapy management in knee osteoarthritis: A systematic review. *Indian Journal of Medical Specialities*, 11(4), 185-191.
- Solomon, R., Dhakal, R., Halpin, S., Hariharan, R., O'Connor, R., Allsop, M., ... & Sivan, M. (2022). Telerehabilitation for individuals with spinal cord injury in low-and middle-income countries: a systematic review of the literature. *Spinal Cord*, 60(5), 395-403. <https://doi.org/10.1038/s41393-022-00797-8>
- Somaiya, K. J., Samal, S., & Boob, M. A. (2024). Physiotherapeutic Intervention Techniques for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*, 16(3).
- Tabak, M., Vollenbroek-Hutten, M., Valk, P., Palen, J., & Hermens, H. (2013). A telerehabilitation intervention for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled pilot trial. *Clinical Rehabilitation*, 28(6), 582-591. <https://doi.org/10.1177/0269215513512495>
- Timurtaş, E. & Polat, M. (2022). Covid-19 pandemisinde fizyoterapistlerin telerehabilitasyon uygulamaları bariyer ve fasilitatörlerinin incelenmesi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 9(2), 108-117. <https://doi.org/10.15437/jetr.1096192>
- Tuncer, T., Çay, H., Kaçar, C., Altan, L., Atik, O., Aydın, A., ... & Ünlü, Z. (2012). Evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis: a consensus report of the turkish league against rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology*, 27(1), 1-17. <https://doi.org/10.5606/tjr.2012.001>
- Tümtürk, I., Bakırhan, S., Özden, F., Gültaş, E., & Kılınç, C. (2023). The Effect of Telerehabilitation-Based Exercise and Education on Pain, Function, Strength, Proprioception and Psychosocial Parameters in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Clinical Trial.. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002335>.
- Yenil, S. (2023). Investigation of telerehabilitation research area by topic modelling method. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(4), 427-436. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.1178559>

- Xiang, W., Wang, J., Ji, B., Li, L., & Xiang, H. (2022). Effectiveness of Different Telerehabilitation Strategies on Pain and Physical Function in Patients With Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 25. <https://doi.org/10.2196/40735>.
- Zong-Jie Wu, Chien-Liang Liu, Chun-Cheng Lin et al. Cloud-Based Knee Rehab Platform with IoT-Enabled Wearable Accelerometers, 05 April 2024, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4193557/v1>]



BÖLÜM 19

İliotibial Band Sendromu ve Fizyoterapi Rehabilitasyon Tedavi Yöntemleri

Abdulkadir AYDIN¹

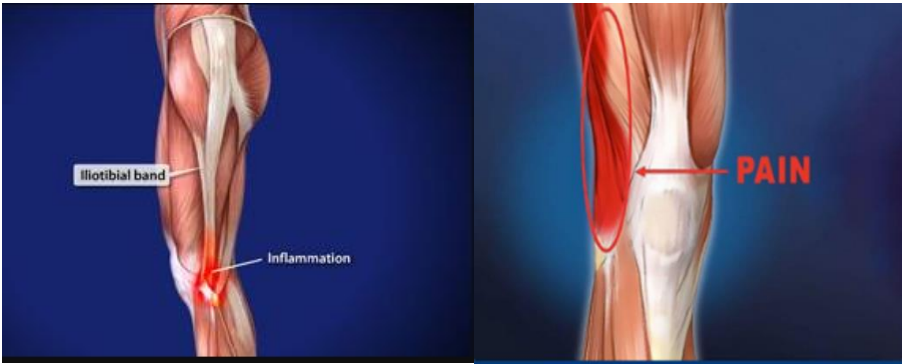
¹ Doç. Dr., Dicle Üniversitesi ASHMYO, <https://orcid.org/0000-0002-9316-448X00-0003-0538-3613>

GİRİŞ

İliotibial Band Sendromu (ITBS), iliotibial bandın lateral femoral kondile sürtünmesi sonucu ortaya çıkan yaygın bir overuse yaralanmasıdır(1). ITBS, genellikle dizin dış tarafında hissedilen keskin ve yanma tarzında ağrı ile karakterizedir ve sıklıkla koşucular ve bisikletçiler gibi tekrarlayan bacak hareketlerine maruz kalan sporcularda görülür(2).

İLİOTİBİAL BANDIN ANATOMİSİ VE FONKSİYONU

İliotibial band, pelvisten başlayarak lateral uyluğa ve tibia'nın lateral kısmına kadar uzanan kalın bir doku bandıdır. Gluteus maximus ve tensor fascia latae kasları ile bağlantılıdır ve kalçanın stabilizasyonu, dizin fleksiyon ve ekstansiyonunda önemli rol oynar (1). İliotibial band (ITB), kalça ve uyluğun yan tarafında bulunan kalın, fibröz bir doku bandıdır. Gluteus maximus ve tensor fascia latae kaslarının birleşiminden başlar ve tibia'nın lateral kondiline, Gerdy tüberkülüne, distal olarak bağlanır (1). ITB, uyluğun stabilitesini sağlarken femurun lateral epikondili boyunca uzanarak diz ekleminin hareketlerine katılır (3). Bu yapı, kalça ve diz eklemlerinin stabilizasyonunda kritik rol oynar ve özellikle kalçanın ekstansiyon, abduksiyon ve dış rotasyonunda aktif rol oynayan kaslar ile işlev görür (4). ITB' nin uzun ve güçlü bir doku şeridi olması, yürüme ve koşma sırasında pelvisin kontrolünde önemli bir destek sağlar (6). ITBS' nin oluşumuna katkıda bulunan anatomik varyasyonlar arasında kalça abduksiyon kaslarının zayıflığı, bacak uzunluğu farkı ve aşırı pronasyon yer alır (5). Bu faktörler, ITB' nin stres altına girmesine neden olabilir ve diz ekleminde anormal hareket paternleri oluşturabilir.



Şekil 1. İliotibial bant lokalizasyonu, inflamasyon ve ağrı noktası(6)

FONKSİYONEL ÖZELLİKLER

ITB' nin kalça ve uyluk kasları ile senkronize hareketi, pelvik stabilizasyon ve lateral diz stabilitesini destekler. ITB, öncelikli olarak dizin 20-30 derece fleksiyonu sırasında lateral epikondile temas eder ve bu pozisyonda maksimal sürtünmeye neden olur (2). Bu temasın tekrarlayan bir şekilde gerçekleşmesi, iliotibial bandın kullanım yaralanmasına yol açar. Tensor fascia latae (TFL) ve gluteus maximus, ITB' yi lateral uyluk boyunca gergin tutarak pelvik stabiliteye katkıda bulunur (7). Özellikle koşu gibi aktiviteler sırasında, bu kaslar dizin düzgün hizalanmasını sağlar ve alt ekstremiteye ek stabilite kazandırır. ITB' nin bu rolü, kalça kaslarının zayıf veya dengesiz olduğu durumlarda daha fazla stres altına girmesine neden olabilir ve bu da ITBS'nin gelişmesine katkıda bulunur (1). ITB' nin fonksiyonunu daha iyi anlamak için, sürtünme teorisi ve biyomekanik analizi göz önünde bulundurmak önemlidir. Koşma sırasında diz eklemi fleksiyon ve ekstansiyondan geçerken ITB' nin lateral epikondil üzerinde kaydığı ve tekrarlayan sürtünmenin iltihaplanmaya ve ağrıya yol açtığı varsayılır (3). Ancak, bazı araştırmacılar ITB' nin femur üzerinde kaymadığını, aksine sıkıştığını ve bu sıkışmanın dokuda baskı yarattığını belirtmiştir (1).

İliotibial bandın yapısı ve fonksiyonu, diz ve kalça stabilitesinde önemli bir rol oynar. ITB' nin kaslarla ilişkisi ve hareketleri, bacak boyunca kuvvet iletimi ve pelvik kontrolün sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Bu yapı, anatomik veya biyomekanik anormalliklerle birleştiğinde, aşırı kullanım yaralanmalarına yol açarak ITBS' ye neden olabilir.

PATOFİZYOLOJİ

İliotibial band, pelvisteki gluteus maximus ve tensor fascia lata kaslarından kaynaklanarak dizin dış yanına kadar uzanan kalın bir bağ dokusudur. Bandın primer işlevi, kalça stabilizasyonuna yardımcı olmak ve dizin ekstansiyon ile fleksiyonunda destek sağlamaktır. Fairclough (1), tarafından yapılan bir çalışmada, IT bandın aslında gerilme kuvvetlerine direnç göstermekte olduğu ve diz fleksiyonu sırasında bandın altındaki dokularla sürtünmenin minimal olduğu belirtilmiştir ITBS'nin patofizyolojisi, uzun süreli ve tekrarlayan aktiviteler sonucu IT bandın femur lateral epikondiline sürtünmesi ve buradaki bursa ile iltihaplanmaya yol açmasıdır. Bandın diz bölgesindeki hareketi, özellikle dizin yaklaşık 20-30 derece fleksiyonu sırasında en belirgin hale gelir. Bu noktada, IT band femur kemiğinin dış kısmına baskı yaparak ağrı ve inflamasyona neden olabilir. Yapılan araştırmalar, ITBS' nin sürtünme hipotezinin ötesinde, IT bandın kompresyon sendromu olarak da ele alınabileceğini öne sürmüştür (8). Kompresyon

hipotezinin, IT bandın altındaki sinirlerin ve yağ dokusunun sıkışması ile açıklanabileceğini belirtmiştir. Ayrıca ITBS'nin gelişiminde biyomekanik faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Yetersiz pelvik stabilite, alt ekstremitte kas zayıflığı, aşırı pronasyon ve yanlış koşu teknikleri gibi unsurlar bu sendromun riskini artırabilir. Özellikle gluteus medius kasının zayıflığı, pelvisin lateral stabilitesini bozarak IT bandın daha fazla gerilmesine neden olur (2). Gluteal kasların zayıflığının IT band üzerindeki gerilimi artırarak dizin dış kısmında baskı oluşturduğunu ve sendroma katkıda bulunduğunu göstermiştir. Klasik anlayış, IT bandın sürekli sürtünmesiyle bölgesel iltihaba yol açtığı yönündedir. Ancak modern çalışmalar, bölgedeki kronik stres ve mikrotravmaların, sürtünmeden ziyade kompresyon ile ilişkili olabileceğini önermektedir. Bu, IT bandın altındaki sinirler ve peritendinöz dokuların hassaslaşmasına yol açarak ağrıya neden olabilir. Müller ve arkadaşları (9) tarafından yapılan MRI çalışmalarında, kronik ITBS hastalarının IT band ve çevresinde sıvı birikimi ve ödem gözlemlendiğini göstermiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

ITBS' nin gelişiminde alt ekstremitenin anatomik özellikleri önemli bir rol oynar. Bunlar arasında bacak uzunluk farkı, ayak biyomekaniği (aşırı pronasyon gibi) (5), diz valgusu ve kalça anatomisi sayılabilir. Bu anatomik varyasyonlar, iliotibial bandın dizin lateral kısmına uyguladığı baskıyı artırarak sürtünmeye ve iltihaba neden olabilir (10). Bacak uzunluk farkının ve diz valgusunun ITBS gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu belirlemiştir. Özellikle koşucularda, dizin açısız bozuklukları IT bandın sürtünmesini artırarak sendromun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Pelvik stabilizatör kasların zayıflığı, ITBS riskini artıran bir diğer önemli faktördür. Gluteus medius ve gluteus maximus kaslarının yetersiz çalışması, kalça stabilitesini olumsuz etkileyerek IT bandın aşırı gerilmesine neden olabilir. Bu da, dizin lateral kısmına olan basıncı artırarak ağrıya ve inflamasyona yol açabilir (11). ITBS'si olan sporcularda gluteus medius kasında belirgin bir zayıflık saptamıştır. Çalışma, bu kasın zayıflığının, IT bandın daha fazla gerilmesine ve dizin dış yanındaki baskının artmasına neden olduğunu göstermiştir. Yürüyüş ve koşu sırasında alt ekstremitedeki biyomekanik hareketler ITBS riskini doğrudan etkileyebilir. Ayak pronasyonu, bacak ekseninin açısı ve dizin fleksiyon açısı gibi faktörler, iliotibial bandın femur lateral kondiline olan sürtünmesini artırabilir (12), ayak pronasyonunun ve dizin aşırı fleksiyonunun IT band üzerindeki stresi artırarak sendromun gelişmesine katkıda bulunduğunu vurgulamıştır. Antrenman programlarının yanlış planlanması, ITBS gelişimine katkıda bulunan diğer bir faktördür. Hızlı artan koşu mesafesi veya yoğunluğu, uygun olmayan zemin ko-

şulları, aşırı antrenman ve yetersiz dinlenme süreleri, IT bandın aşırı yüklenmesine neden olabilir (13), antrenman hacminin ve yoğunluğunun ani artışının, IT bandın strese maruz kalmasını ve buna bağlı inflamasyon riskini artırdığını göstermiştir. Çalışmada, dinlenme ve esneme uygulamalarının önemine dikkat çekilmiştir.

İliotibial bandın ve alt ekstremitte kaslarının esneklik eksikliği, bandın diz yaındaki femoral kondil üzerine uyguladığı sürtünme kuvvetini artırabilir. Bu durum, bandın daha az elastikiyetle çalışmasına ve sürtünme ile ilişkili ağrının ortaya çıkmasına neden olur (3). IT bandın sıklığı ile ITBS arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Özellikle sıkı IT bandı olan bireylerde, bandın femur lateral kondiline sürtünmesinin daha belirgin olduğu ve bu durumun inflamasyona neden olabileceği gösterilmiştir.

ITBS' nin erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmesi, kadınların pelvik yapılarının ve kalça genişliklerinin farklı olmasına bağlanabilir. Daha geniş pelvik yapılar, diz ve kalça mekaniklerini etkileyerek IT bandın gerilmesini artırabilir. Ayrıca, genetik yatkınlık da bazı bireylerin IT band sendromuna daha duyarlı olmasına yol açabilir (14), kadın koşucularda ITBS'nin daha sık görülmesinin pelvik genişlik ve alt ekstremitte biyomekaniğindeki farklılıklardan kaynaklandığını göstermiştir. Bu çalışmada, genetik faktörlerin ve pelvik yapının bu risk faktörlerini nasıl etkilediği üzerine analizler yapılmıştır.

Uygun olmayan ayakkabı seçimi ve zemin koşulları, koşu sırasında bacağın altındaki kuvvetlerin dengesiz bir şekilde iletilmesine neden olabilir. Aşırı sert veya dengesiz yüzeyler, IT bandın daha fazla gerilmesine yol açabilir (15). Uygun olmayan ayakkabı ve koşu yüzeylerinin ITBS riskini artıran çevresel faktörler olduğunu ve ayakkabı seçiminin koşucular için önemini vurgulamıştır.

BELİRTİLER VE TANI

ITBS' nin en belirgin belirtisi, dizin dış kısmında aktivite sırasında veya sonrasında artan ağrıdır. Bu ağrı genellikle koşu veya bisiklet sürme gibi tekrarlayan aktiviteler sırasında ortaya çıkar ve aktiviteye devam edildikçe şiddetlenir. Palpasyon sırasında lateral epikondilde hassasiyet görülür ve Ober testi gibi fiziksel muayene testleri tanıda yardımcı olabilir (2).

DİĞER BELİRTİLER

- **Şişlik ve Hassasiyet:** Diz bölgesinde palpasyon sırasında hassasiyet veya hafif şişlik olabilir. Bunun sebebi, bandın sürekli sürtünmesine bağlı olarak lokal iltihaplanmadır.

- **Krepitasyon ve Sürtünme Hissi:** Bazı hastalar, dizde belirgin bir sürtünme hissi veya krepitasyon hissedebilir.

- **Aktiviteye Bağlı Ağrı:** Ağrı, genellikle aktivite başladıktan sonra belirli bir süre devam ettikten sonra ortaya çıkar ve dinlenme ile azalır (7). ITBS'nin klinik özelliklerinin, özellikle diz dış kısmında palpasyonla belirginleşen hassasiyetle tanımlandığını ve bu bulguların tanıda yardımcı olduğunu belirtmiştir.

TANI SÜRECİ

ITBS'nin tanısı, genellikle klinik değerlendirmeye ve hastanın tıbbi geçmişine dayanır. Tanı süreci, fiziksel muayene ve çeşitli testleri içerir.

- **Fiziksel Muayene:** Lateral diz bölgesinde hassasiyet, palpasyonla tespit edilebilir. Ayrıca, Ober testi gibi spesifik testler, iliotibial bandın sıkılığını ve hareket açıklığını değerlendirmek için kullanılır (16). ITBS'nin fiziksel muayenesi sırasında dizin dış kısmındaki hassasiyetin tanıda belirgin bir işaret olduğunu vurgulamış ve Ober testi gibi fonksiyonel değerlendirmelerin önemine dikkat çekmiştir.

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Tipik olarak ITBS'nin tanısı için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaz. Ancak, diğer potansiyel nedenleri ekarte etmek ve kesin tanıyı koymak için MRI ve ultrasonografi kullanılabilir. MRI, IT bandın kalınlaşmasını ve inflamasyonu gösterebilir.

- **Diferansiyel Tanı:** ITBS, dizin dış kısmında ağrıya neden olan diğer patolojilerle karışabilir. Diferansiyel tanıda dikkate alınması gereken durumlar arasında lateral menisküs lezyonları, patellofemoral ağrı sendromu ve dış menisküs yırtıkları yer alır (13). ITBS' nin diğer diz yaralanmalarından ayırt edilmesinin zor olabileceğini, bu nedenle tanıda kapsamlı bir değerlendirme ve bazen ileri görüntüleme tekniklerinin gerekli olabileceğini belirtmiştir.

KLİNİK TESTLER

- **Ober Testi:** Hasta yan yatarken, diz ve kalça fleksiyonda iken bacak yavaşça geriye doğru hareket ettirilir. IT bandın sıkılığı, bacağın yerçekimine karşı direnci ile değerlendirilir.

- **Noble Kompresyon Testi:** Bu test sırasında, lateral femur epikondili üzerine bası uygulandığında diz fleksiyon ve ekstansiyonu sırasında ağrının tetiklenmesi tanıyı destekler (2), bu testlerin hassasiyet ve özgüllük oranlarının yüksek olduğunu ve ITBS' nin klinik tanısında değerli araçlar olduğunu belirtmiştir.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İLİOTİBİAL BAND SENDROMUNUN (ITBS) KONSERVATİF TEDAVİSİ

ITBS, sporcularda ve aktif bireylerde sıkça karşılaşılan bir aşırı kullanım yaralanması olması nedeniyle tedavisinde genellikle ilk seçenek konservatif yöntemlerdir. Konservatif tedavi, cerrahi dışı müdahalelerle ağrının giderilmesi ve iyileşmenin sağlanmasını amaçlar.

Dinlenme ve Aktivite Modifikasyonu

ITBS' nin ilk tedavi yaklaşımı, etkilenen bölgedeki aşırı yüklenmeyi azaltmaktır. Bu, özellikle ağrının ortaya çıktığı koşu veya bisiklet gibi aktivitelerin geçici olarak durdurulması anlamına gelir. Dinlenme Süresi, akut dönemde, ağrıyı tetikleyen aktivitelerden kaçınmak önemlidir. Bunun yerine düşük etkili aktiviteler (yüzme gibi) tercih edilebilir (2), dinlenmenin ve aktivite modifikasyonunun, ağrının giderilmesinde ve inflamasyonun azalmasında etkili olduğunu belirtmiştir.

Soğuk Uygulama ve Anti-inflamatuvar Tedavi

Soğuk uygulama, etkilenen bölgedeki iltihaplanmayı ve ağrıyı azaltmak için sıklıkla kullanılır. Buz Terapisi, günde birkaç kez, her seferinde 15-20 dakika süren buz uygulamaları, ağrının hafifletilmesine yardımcı olabilir.

İLİOTİBİAL BAND SENDROMUNUN (ITBS) FİZİYOTERAPİ VE REHABİLİTASYONU

Fizyoterapi, ITBS tedavisinde önemli bir rol oynar. Germe ve güçlendirme egzersizleri, iliotibial bandın esnekliğini ve kalça kaslarının gücünü artırmayı hedefler.

- **Germe Egzersizleri:** Iliotibial bandı ve ilişkili kas gruplarını (gluteus medius ve tensor fasciae latae) hedefleyen germe egzersizleri, bandın esnekliğini artırabilir.

- **Germe Teknikleri:** Iliotibial bandın gerilmesi zor olabilir, ancak kalça ve kuadriseps kaslarının esnetilmesi ile bandın dolaylı yoldan esnekliği artırılabilir (2), ITBS tedavisinde iliotibial bandın ve tensor fasciae latae kasının gerilmesinin, ağrıların azalmasında önemli rol oynadığını göstermiştir.

- **Güçlendirme Egzersizleri:** Kalça abduktör kaslarını ve alt ekstremitte kaslarını güçlendirmeye yönelik egzersizler, dizi stabilize ederek semptomların azal-

masına katkıda bulunur (2). Özellikle kalça abduktör kaslarının güçlendirilmesinin ITBS tedavisinde etkin olduğunu ve uzun vadede nüks oranlarını azalttığını göstermiştir.

Hedeflenen Egzersizler: Clamshell, yan bacak kaldırma ve köprü egzersizleri gibi kalça güçlendirme egzersizleri rehabilitasyon programlarına sıklıkla dahil edilir (17), ITBS'li bireylerde kalça abduktör kaslarının zayıflığının yaygın olduğunu ve güçlendirme egzersizlerinin semptomların azaltılmasında etkili olduğunu vurgulamıştır.

- **Denge ve Propriyosepsiyon Eğitimi:** ITBS tedavisinde denge ve propriyosepsiyon eğitimleri, alt ekstremitenin stabilitesini artırmak ve nüks riskini azaltmak için önemlidir.

- **Denge Egzersizleri:** Tek ayak üzerinde durma, denge tahtası kullanımı gibi egzersizler, proprioseptif kontrolü geliştirir (18), denge eğitiminin diz ve kalça kontrolünü artırarak iliotibial band üzerindeki yükü azalttığını belirtmiştir.

- **Postür ve Biomekanik Düzeltme:** Koşu formu ve biomekanik bozukluklar, ITBS'nin tekrarlama riskini artırabilir. Bu nedenle, koşu analizi ve doğru form eğitimi, rehabilitasyonun önemli bir parçasıdır.

- **Biomekanik Analiz:** Hastaların koşu sırasında kalça ve diz pozisyonları değerlendirilerek gerekirse düzeltici eğitim uygulanır (19), koşucularda aşırı pronasyon ve kalça addüksiyonunun ITBS'nin gelişimine katkıda bulunduğunu, bu nedenle form düzeltmelerinin tedavi sürecinde önemli olduğunu bildirmiştir.

- **İleri Düzey Rehabilitasyon:** İyileşmenin ileri aşamalarında, spora dönüş için yüksek dirençli egzersizler ve plyometrik aktiviteler uygulanabilir. Bu egzersizler, kas gücünü artırmanın yanı sıra dinamik stabiliteyi de geliştirir (17), plyometrik egzersizlerin ve yüksek dirençli antrenmanların sporcuların ITBS'den sonra spora güvenli dönüşünü sağladığını belirtmiştir.

Uygun tedavi ve rehabilitasyon ile hastalar genellikle tam iyileşme sağlar ve aktivitelerine dönebilirler. Ancak, biyomekanik problemler düzeltilmezse tekrarlama riski vardır (12). ITBS'nin tedavisinde multidisipliner bir fizyoterapi yaklaşımı, ağrının azaltılmasını, hareketliliğin geri kazanılmasını ve nükslerin önlenmesini sağlar. Her hasta için bireysel bir tedavi planı oluşturulması, tedavi sonuçlarının en iyi şekilde elde edilmesine yardımcı olur.

Manuel Terapi ve Masaj Teknikleri

Manuel terapi ve masaj, iliotibial bandın etrafındaki kasların gerginliğini azaltmaya yardımcı olabilir.

- **Fasyal Gevşetme Teknikleri:** Bu teknikler, kas dokusunun ve iliotibial bandın gevşemesine yardımcı olur (18), bu tür manuel terapi tekniklerinin, ITBS'nin akut ağrı yönetiminde ve bandın esnekliğini artırmada yardımcı olduğunu bildirmiştir

- **Foam Roller Kullanımı:** Hastalar, iliotibial band boyunca foam roller ile kendi kendine masaj yaparak bandın esnekliğini artırabilir.

Kinesio Taping ve Diğer Destekleyici Yöntemler

Kinesio taping, ağrı yönetimi ve iyileşme sürecinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu bandajlama tekniği, iltihaplanmayı azaltmaya ve dizin stabilitesini artırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, bu yöntem ağrıyı geçici olarak hafifletir ve kasları rahatlatır. Bandajın doğru şekilde uygulanması, iliotibial bandın gerilmesini ve ağrıyı azaltabilir. Kinesio taping, ayrıca dizin hareketini kısıtlamadan stabilizasyon sağlar (20), kinesio taping'in, ağrıyı hafifletme ve fonksiyonel hareketi iyileştirme konusunda etkili olduğunu belirtmiştir.

Ortotik Cihazlar ve Ayakkabı Değişiklikleri

Ayakkabı tabanlıkları ve diğer ortotik destekler, dizdeki yanlış hizalanmaları düzelterek ağrının azaltılmasına yardımcı olabilir.

- **Ortotik Tabanlıklar:** Düz tabanlık veya aşırı pronasyon gibi sorunları olan bireyler için özel tabanlıklar, diz üzerindeki baskıyı azaltabilir.

- **Ayakkabı Seçimi:** Ayakkabıların yeterli destek ve yastıklama sağlaması, semptomların hafifletilmesine katkıda bulunabilir (17), uygun ortotik desteğin ITBS semptomlarını azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir.

İLİOTİBİAL BAND SENDROMUNUN (ITBS)' DE KULLANILAN ELEKTROTERAPİ MODALİTELERİ

Elektroterapi modalitelerinin avantajları arasında ağrı yönetimini destekleme, dokularda kan akışını artırma ve inflamasyonu azaltma yer alır. Bununla birlikte, tedavinin etkili olabilmesi için diğer rehabilitasyon yöntemleri ile kombine edilmesi genellikle önerilir. Elektroterapi, vücuda elektriksel akımların uygulanması yoluyla ağrı yönetimini ve iyileşmeyi teşvik eden bir tedavi yaklaşımıdır. ITBS için kullanılan bazı yaygın elektroterapi modaliteleri şunlardır

TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)

TENS, düşük frekanslı elektrik akımları kullanarak sinir uyarımını ve endorfin salınımını teşvik eden bir elektroterapi modalitesidir. ITBS'de TENS, ağrının azaltılmasına yönelik bir araç olarak kullanılabilir. TENS'in etkisi, "kapı kontrol teorisi"ne dayanır ve omurilikte ağrı sinyallerinin iletilmesini bloke ederek ağrıyı azaltır. Uygulama, Ağrının hissedildiği dizin lateral kısmına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla uygulanır (21), TENS uygulamalarının yumuşak doku yaralanmalarında kısa vadeli ağrı azaltma etkisi olduğunu bildirmiştir.

Ultrason Terapisi

Ultrason terapisi, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak dokuların ısınmasını sağlar. Bu modalite, derin dokulardaki kan akışını artırarak iyileşme sürecini destekler. Termal etkiler, dokularda kan dolaşımını artırarak inflamasyonun azaltılmasına ve iyileşmenin hızlanmasına yardımcı olur. Uygulama, Ultrason başlığı, iliotibial band boyunca yavaş ve dairesel hareketlerle uygulanır (22), Ultrason terapisinin, yumuşak doku yaralanmalarında ağrıyı ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

İnterferansiyel Akım (IFA)

IFA, iki farklı frekansta elektrik akımının kombinasyonu ile derin dokularda etkili ağrı kontrolü sağlar. ITBS'de, kas spazmlarının ve ağrının azaltılması amacıyla kullanılabilir. Derin dokulardaki kan akışını ve kas gevşemesini artırarak ağrı semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olur (23), interferansiyel akım terapisinin ağrı yönetiminde plaseboya göre üstün olduğunu bildirmiştir.

Diğer Elektroterapi Teknikleri

- **Yüksek Voltaj Pulsed Galvanik Stimülasyon (HVPGS):** Yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmak ve inflamasyonu azaltmak için kullanılır.

- **Lazer Terapisi:** Düşük seviyeli lazer, hücrel iyileşmeyi teşvik eder ve inflamasyonu azaltır.

AĞRI YÖNETİMİ VE ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR

ITBS' nin tedavisinde, genellikle ağrıyı hafifletmek ve inflamasyonu azaltmak için Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler) kullanılır. Bu ilaçlar, ITBS'nin semptomlarını kontrol altına almak ve hastaların fonksiyonel iyileşmelerini desteklemek amacıyla yaygın olarak reçete edilir.

- **NSAID' ler:** İbuprofen, naproksen ve diklofenak gibi ilaçlar, ağrıyı azaltmak ve iltihaplanmayı kontrol etmek için kullanılır. Bu ilaçlar, prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, inflamasyonun azaltılmasına ve ağrının hafiflemesine yardımcı olur (24). NSAID'lerin ITBS tedavisinde etkinliğini göstermiştir. Çalışma,

bu ilaçların ağrı kontrolü sağladığını ve hastaların egzersizlere daha hızlı adapte olmalarını desteklediğini ortaya koymuştur. NSAID'ler, ağrının şiddetini azaltarak hastaların daha rahat hareket etmelerini sağlar ve fiziksel terapi sürecine katılmalarını kolaylaştırır (25), NSAID'lerin, ITBS gibi yumuşak doku yaralanmalarında ağrı yönetimi için en yaygın kullanılan ilaçlar olduğunu belirtmiştir.

- **Topikal Anti-inflamatuar İlaçlar:** Topikal NSAID'ler, oral NSAID'lere göre daha düşük sistemik yan etkilere sahiptir ve yerel inflamasyonu hedefler. ITBS tedavisinde topikal diklofenak ve benzeri ilaçlar, hastanın ağrı ve iltihap yönetimini kolaylaştırır. Deriye uygulanan diklofenak, dizin lateral kısmında doğrudan ağrıya yönelik olarak kullanılabilir. Bu ilaç, lokalize inflamasyonu azaltır ve ağrıyı hızlı bir şekilde hafifletir (26), topikal diklofenak uygulamalarının, özellikle hafif ve orta şiddetteki ITBS vakalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir.

- **Ağrı Kesiciler:** Ağrı kesiciler, özellikle hafif ve orta şiddetteki ITBS vakalarında ağrı yönetimini sağlamak için kullanılır. Parasetamol gibi ilaçlar, inflamasyon oluşturmada yalnızca ağrıyı hedefler. Ağrı kesiciler, hastaların günlük aktivitelerini sürdürebilmelerini sağlar. Bu ilaçlar, genellikle NSAID'lerin kullanımına yanıt vermeyen hastalar için alternatif bir tedavi olabilir (27), parasetamol gibi ağrı kesicilerin ITBS tedavisinde ağrıyı azaltmada etkili olduğunu ve sistemik yan etki risklerinin düşük olduğunu belirtmiştir.

- **Kas Gevşetici İlaçlar:** ITBS, kas gerginliği ve spazmlarına yol açabilen bir durumdur. Kas gevşetici ilaçlar, kasların gevşetilmesine yardımcı olabilir ve özellikle tedavi sürecinin erken aşamalarında kullanılır. ITBS'nin akut aşamalarında kas spazmlarının rahatlatılması, ağrının hafiflemesine yardımcı olur. Siklo-benzaprin veya tizanidin gibi ilaçlar, kas gevşetici etkiler sağlar (28), kas gevşetici ilaçların, ITBS hastalarında kas spazmlarının ve ağrının yönetilmesinde faydalı olduğunu bildirmiştir.

İNJEKSİYONLAR

Kronik ve inatçı vakalarda kortikosteroid enjeksiyonları kullanılabilir.

- **Kortikosteroid Enjeksiyonları:** Etkilenen bölgeye uygulanan kortikosteroidler, iltihabı azaltarak geçici rahatlama sağlayabilir. Ancak bu tedavi yöntemi uzun süreli iyileşme için önerilmez (7), kortikosteroid enjeksiyonlarının kısa vadeli rahatlama sağladığını ancak aşırı kullanıldığında dokulara zarar verebileceğini ifade etmiştir.

CERRAHİ MÜDAHALE

İliotibial Band Sendromu (ITBS) genellikle konservatif tedavi yöntemleriyle yönetilebilir; ancak bu yöntemler başarısız olduğunda cerrahi müdahale bir seçenek olarak gündeme gelebilir. Cerrahi tedavi, kronik ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen ITBS vakalarında tercih edilir. Nadiren ve genellikle konservatif tedaviye yanıt alınamayan vakalarda önerilir (7).

Cerrahi Müdahalenin Endikasyonları

Cerrahi müdahale, uzun süreli konservatif tedavilere rağmen semptomları devam eden ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlamalar yaşayan hastalar için düşünülür. Bu müdahaleler tipik olarak şunları içerir:

- **Persistan Ağrı:** Konservatif tedavilere rağmen altı ay veya daha uzun süre devam eden ağrı

- **Anatomik Anomaliler:** İliotibial bandın kalınlaşması veya diz eklemine baskı yapması gibi anatomik faktörler.

Cerrahi Teknikler

ITBS'nin cerrahi tedavisi, iliotibial bandın serbestleştirilmesi veya rezeksiyonu üzerine yoğunlaşır. Uygulanan temel cerrahi teknikler şunlardır:

- **İliotibial Bandın Serbestleştirilmesi (ITBS Release):** Bandın diz eklemi-nin laterale sürtünmesini azaltmak için kısmi bir kesi yapılır. Bu, baskıyı ve sür-tünmeyi azaltarak ağrının hafiflemesini sağlar.

- **Bursektomi:** Trokanterik bursanın iltihaplanması durumunda bursa dokusu-nun çıkarılması işlemi yapılabilir.

- **Z-Plasti Yöntemi:** İT bandının gerilimini azaltmak için yapılan uzunlama-sına kesi ve kaydırma işlemi.

- **Artroskopik Cerrahi:** Minimal invaziv bir yaklaşım olup, bandın serbest-leştirilmesi ve hasarlı dokuların çıkarılmasını içerir (29), kronik ITBS vakala-rında cerrahi müdahalenin semptomları hafifletmede etkili olduğunu ve cerrahi sonrası rehabilitasyonun önemini vurgulamaktadır.

CERRAHİ SONRASI REHABİLİTASYON

Cerrahi müdahalenin başarısını artırmak için postoperatif rehabilitasyon bü-yük önem taşır. Rehabilitasyon süreci genellikle şunları içerir:

- **Erken Rehabilitasyon:** Diz eklem hareket aralığının korunması için erken mobilizasyon önemlidir.

- **Fizyoterapi Programı:** Kas güçlendirme ve esneklik egzersizleri uygulanarak tam fonksiyonun geri kazanılması sağlanır.

- **Ağrı ve İnflamasyon Kontrolü:** Buz uygulamaları ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. (30) ITBS cerrahisinin postoperatif dönemde rehabilitasyonla desteklenmesi gerektiğini ve uzun dönemde fonksiyonel iyileşmenin sağlanması için bu sürecin kritik olduğunu belirtmiştir.

KAYNAKLAR

- I. Fairclough J, Hayashi K, Toumi H, Lyons, Bydder G, Phillips N, & Benjamin M. The functional anatomy of the iliotibial band during flexion and extension of the knee: implications for understanding iliotibial band syndrome. *Journal of anatomy*, 2006; 208(3), 309-316.
- II. Fredericson M, Wolf C. Iliotibial band syndrome in runners: innovations in treatment. *Sports Med.* 2005;35(5):451-9. doi: 10.2165/00007256-200535050-00006. PMID: 15896092.
- III. Orchard JW, Fricker PA, Abud AT, & Mason BR. Biomechanics of iliotibial band friction syndrome in runners. *The American journal of sports medicine*, 1996; 24(3), 375-379.
- IV. Noble HB, Hajek MR, & Porter M. Diagnosis and treatment of iliotibial band tightness in runners. 1982; *The Physician and Sportsmedicine*, 10(4), 67-74.
- V. Van der Worp MP, van der Horst N, de Wijer A, Backx FJ, & Nijhuis-van der Sanden MW. Iliotibial band syndrome in runners: a systematic review. *Sports medicine*, 2012; 42, 969-992.
- VI. <https://bouncephys.com.au/conditions/iliotibial-band-syndrome>
- VII. Lavine R. Iliotibial band friction syndrome. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 2010; 3(1), 18-22.
- VIII. Falvey EC, Clark RA, Franklyn-Miller A, Bryant AL, Briggs C, & McCrory PR. Iliotibial band syndrome: an examination of the evidence behind a number of treatment options. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 2010; 20(4), 580-587.
- IX. Huang BK, Campos JC, Michael Peschka PG, Pretterklieber ML, Skaf AY, Chung CB, & Pathria MN. Injury of the gluteal aponeurotic fascia and proximal iliotibial band: anatomy, pathologic conditions, and MR imaging. *Radiographics*, 2013; 33(5), 1437-1452.
- X. Messier SP, Davis SE, Curl WW, Lowery RB, & Pack R J. Etiologic factors associated with patellofemoral pain in runners. *Medicine and science in sports and exercise*, 1991; 23(9), 1008-1015..
- XI. Fredericson M, Cookingham CL, Chaudhari AM, Dowdell BC, Oestreicher N, & Sahrmann SA. Hip abductor weakness in distance runners with iliotibial band syndrome. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 2000; 10(3), 169-175.
- XII. Noehren B, Schmitz A, Hempel R, Westlake C, & Black W. Assessment of strength, flexibility, and running mechanics in men with iliotibial band syndrome. *journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 2014; 44(3), 217-222..

- XIII. Ellis R, Hing W, & Reid D. Iliotibial band friction syndrome—a systematic review. *Manual therapy*, 2007; 12(3), 200-208.,
- XIV. Ferber R, Kendall KD, & Farr L. Changes in knee biomechanics after a hip-abductor strengthening protocol for runners with patellofemoral pain syndrome. *Journal of athletic training*, 2011; 46(2), 142-149.
- XV. Thijs Y, De Clercq D, Roosen P, & Witvrouw E. Gait-related intrinsic risk factors for patellofemoral pain in novice recreational runners. *British journal of sports medicine*, 2008; 42(6), 466-471.
- XVI. Noble Clive A. Iliotibial band friction syndrome in runners. *The American journal of sports medicine*, 1980; 8.4: 232-234.
- XVII. Ferber R, Noehren B, Hamill J, & Davis I. Competitive female runners with a history of iliotibial band syndrome demonstrate atypical hip and knee kinematics. *journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 2010; 40(2), 52-58.
- XVIII. Miccio S, Berardi A, Tofani M, & Galeoto G. Conservative Rehabilitation Treatments of Iliotibial Band Syndrome: A Systematic Review. *Muscles, Ligaments & Tendons Journal (MLTJ)*, 2021; 11(1).
- XIX. Messier SP, & Pittala KA. Etiologic factors associated with selected running injuries. *Medicine and science in sports and exercise*, 1998; 20(5), 501-505.
- XX. Hills AJ. A Review of the Effects of Kinesio Tape Fascial Correction Technique of the Iliotibial Band Relating to Myofascial Pain Syndrome, 2003.
- XXI. Bjordal JM, Johnson MI, & Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *European Journal of Pain*, 2003; 7(2), 181-188.
- XXII. Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. *Rheumatology*, 2001; 40(12), 1331-1336.
- XXIII. Fuentes JP, Armijo Olivo S, Magee DJ, & Gross D P. Effectiveness of interferential current therapy in the management of musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Physical therapy*, 2010; 90(9), 1219-1238.
- XXIV. Schwellnus MP, Theunissen L, Noakes TD, & Reinach SG. Anti-inflammatory and combined antiinflammatory/analgesic medication in the early management of iliotibial band friction syndrome A clinical trial. *South African Medical Journal*, 1991; 79(5), 602-606.
- XXV. Klinge SA, & Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *The Physician and sportsmedicine*, 2013; 41(2), 64-74.

- XXVI. Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, & Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Current medical research and opinion*, 2008; 24(4), 925-950.
- XXVII. Hung KK., Graham CA, Lo RS, Leung Y K, Leung LY, Man SY, & Rainer TH. Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *PLoS One*, 2018; 13(2), e0192043.
- XXVIII. Borenstein DG, & Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. *Clinical therapeutics*, 2003; 25(4), 1056-1073.
- XXIX. Sangkaew C. Surgical treatment of iliotibial band friction syndrome with the mesh technique. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2007; 127, 303-306.
- XXX. Strauss EJ, Kim S, Calcei JG, & Park D. Iliotibial band syndrome: evaluation and management. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2011; 19(12), 728-736.



BÖLÜM 20

Yoğun Bakımda Fizyoterapi

Nazan Öztürk¹

¹ Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Evde Hasta Bakım Programı, 0000-0002-7510-4336

Giriş

Kritik hastalıklar, yüksek ölüm oranları ve büyük sağlık hizmetleri maliyetleri nedeniyle dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında yaklaşık 13 ila 20 milyon kişi her yıl yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi görmektedir (Adhikari vd., 2010). Tıbbi bakım teknolojisindeki son gelişmelerle birlikte, ventilatör desteği alan hastalar daha iyi prognoz ve kritik derecede hastaların hayatta kalma oranını iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (Schweickert vd., 2009; Özçevik Subaşı ve Ersungur, 2021). Ancak, çoğu hasta için, artan hayatta kalma beraberinde bazı olumsuzluklar da getirmektedir. Hareketsizliğin neden olduğu sonuçlar, yoğun bakım ünitesinde edinilen güçsüzlük, mekanik ventilasyondan zor ayrılma, yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, ve taburcu olduktan sonra yaşam kalitesinin düşmesi bu olumsuzluklar arasında sayılabilir (Çam ve Şahin, 2018; Doiron vd., 2018). Yoğun bakımda 48 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan hastalar arasında iskelet kaslarının kaybı hızla gerçekleşmektedir. Ayrıca, yatak istirahati hızlı bir şekilde kondisyon kaybına ve kas atrofisine yol açabilir (Bower, 2009). Genç ve sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar, 2 haftalık hareketsizlikten sonra, kuadriseps kas kütlesinde %5-9 ve kuadriseps kas gücünde %20-27 azalma olduğunu göstermiştir (Suetta vd., 2009; Jones vd., 2004). Bu etkiler genellikle yaşlı yetişkinlerde daha hızlanır ve daha belirgindir; kas kaybı oranı ise 3-6 kat daha fazladır (English ve Paddon-Jones, 2010; Kortebein vd., 2007). Yoğun bakım ünitesindeki ilk haftada, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, iskelet kası kesit alanı %12,5 oranında azalabilir. Çoklu organ yetmezliği olan ventile olan hastalarda, kas kaybı yalnızca tek organ yetmezliği olanlara kıyasla çok daha fazladır (Puthuchearry vd., 2013).

Hareketsizlik yoğun bakımda edinilen zayıflığa katkıda bulunsa da, bu zayıflık kritik hastalığın patofizyolojisinin bir parçasıdır ve sadece kullanılmamaktan kaynaklanmamaktadır (Puthuchearry vd., 2013). Zayıflık aynı zamanda miyofilament organizasyonunun bozulması (Lad vd., 2020), sarkoplazmik retikulum hasarı, elektriksel uyarılabilirliğin azalması ve mitokondriyal disfonksiyonla da ilişkilidir (Bloch vd., 2012).

Kritik hastaların giderek artan karmaşıklığı, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) çok çeşitli beceri ve uzmanlığa sahip multidisipliner ekipler gerektirmektedir (Gosselink vd., 2008). Fizyoterapi, güvenli, uygulanabilir ve etkili bir yöntem özelliği ile bu multidisipliner yaklaşımın ayrılmaz bir parçasıdır (Dubb vd., 2016; Sommers vd., 2015; Linke vd., 2020). Solunum yolu enfeksiyonlarını, mekanik ventilasyon süresini ve ölüm riskini dahi %30 oranında azalttığı bildirilmiştir (Castro vd., 2013). Yoğun bakım ünitesinde erken mobilizasyon stratejisi, kritik hastalarda disfonksiyonu önlemek veya en aza indirmek için olası bir müdahale olarak çok fazla ilgi uyandırmaktadır (Aquim vd., 2019). Ancak, bu hastalar için standartlaştırılmış mobilizasyon protokolleri eksiktir ve uygulama stratejisinin ayrıntıları net değildir.

Erken Mobilizasyon Stratejileri

Yoğun bakım doktorları, rehabilitasyon doktorları, fizyoterapistler, mesleki terapistler, solunum terapistleri ve hemşirelerin dahil olduğu multidisipliner bir ekiple yoğun bakım ünitesinde kritik hastaların erken mobilizasyonu, erken dönemde başlatılmalıdır. Bu müdahalelerin amacı, kritik hastaların hareketliliğini ve işlevsel durumunu iyileştirmektir (Clarissa vd., 2018; Ersungur, 2022; Phelan vd., 2018; Nydahl vd., 2018). Müdahale stratejilerinin çeşitliliği nedeniyle, bu müdahaleler hastanın bilinç durumuna göre pasif/aktif müdahale stratejileri ve kademeli mobilizasyon stratejileri olarak sınıflandırılabilir. Kritik hastalar için pratik erken mobilizasyon stratejilerinin bazıları:

Pasif Mobilizasyon

Kritik hastaların erken evredeki fizyolojik durumlarının dengesizliği ve işbirliği yapma yeteneklerinin zayıf olması, erken mobilizasyon müdahalelerinin uygulanmasının önündeki en büyük engellerdir. Ancak çalışmalar, hastalığın erken evrelerinde kritik hastalarda pasif stratejilerin uygulanmasının güvenliğini ve uygulanabilirliğini göstermiştir. Bu nedenle, sedasyonlu veya bilinçsiz hastalar ve işbirliği yapamayanlar için pasif müdahale stratejileri yatak istirahatinin komplikasyonlarını önlemek ve sonraki fonksiyonel durum iyileştirmesi için bir temel oluşturmak amacıyla kullanılabilir.

Manuel pasif eklem hareketi

Yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalar, inaktivite gibi nedenlerden dolayı kas atrofisi, derin ven trombozu ve sınırlı eklem hareketliliği gibi riskler altındadır. Literatürde kas liflerindeki yapısal değişiklikleri azaltmak için kritik hasta deneklere pasif hareketlerin uygulandığı (Griffiths vd., 1995), yine kritik hasta deneklerde pasif eklem hareketinin güvenliğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Thelandersson vd., 2010). Yoğun bakım ünitesinde erken pasif eklem hareketlerinin daha geniş bir şekilde uygulandığı da görülmektedir (Wiles vd., 2010). Bununla birlikte, pasif eklem hareketlerinin sedasyon ve analjezi gerektiren ciddi hastalıkları olan kişiler veya bilinçsiz kişiler için de olumlu etkiler göstermektedir. Hastaya bazı duyuşal girdiler sağlarken eklem hareketini devam ettirmektedir. Omuz fleksiyonu, ekstansiyonu gibi üst ekstremiteye yönelik hareketler, kalça fleksiyonu ekstansiyonu, abduksiyon ve adduksiyonu gibi alt ekstremita hareketleri ile gövde rotasyonu bu hareketlere örnektir (Yang vd., 2023).

Süreklili pasif hareket (CPM)

(CPM), bir alet aracılığıyla eklem hareket aralığını korumak için pasif müdahaleleri ifade etmektedir. Genellikle alt uzuvlarda kullanılır ve eklem hareket açıklığını iyileştirmede iyi bir etkiye sahiptir ancak kritik hastalarda daha az sıklıkla kullanılır. Günde üç kez 3 saatlik bir uygulamanın bilinçsiz deneklerde kontraktür oluşumunu önlediği belirtilmiştir (Sommers vd., 2015). Ancak daha çok ortopedi alanında kullanılan bir alettir. Yoğun bakım ünitelerindeki kullanımı ile ilgili daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

Aktif bisiklet sürme

Atrofiyi azaltma ve fiziksel fonksiyonu iyileştirmek için aktif bisiklet sürmenin etkili olduğu çalışmalarda göstermiştir (Kho vd., 2016; Kimawi vd., 2017). Lakin hasta kooperasyonunun iyi olması, önem arz etmektedir.

Nöromüsküler elektrik stimülasyonu

Elektriksel stimülasyonu, kas kasılmasını teşvik etmektedir. İstemli kas hareketi olmayan hastalarda motor durumu simüle ederek kas fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılmaktadır. Hastalar genellikle sedasyon veya aşırı anksiyete nedeniyle yoğun bakıma kabul sırasında iyi kooperasyon gösteremezler, bu da aktif egzersizlerde gecikmelere yol açabilmektedir (Parry vd., 2018). Bu nedenle, daha az hasta kooperasyonu gerektiren elektriksel stimülasyonu bu aşamada kullanılabilmektedir (Yang vd., 2023)

Aktif Mobilizasyon

Kısmen veya tamamen koopere olan kritik hastalar için aktif müdahaleler önerilmektedir. Bu sayede aktif katılım yoluyla hastaların yoğun bakım ünitesindeki korku ve kaygıları hafifleyerek, fiziksel işlev ve psikolojik durumlarının iyileşmesine yardımcı olunmaktadır. Aktif müdahaleler:

Aktif egzersizler

Aktif egzersizler, hastaların aktif olarak veya başkalarının yardımıyla katıldığı eğitimleri ifade etmektedir. Aktif egzersizler, pasif müdahaleye kıyasla kritik hastalarda enerji metabolizmasını daha iyi teşvik edebilmektedir (Collings vd., 2015). Yoğun bakım ünitesindeki hastaların iş birliği seviyesine göre kritik hastaların erken mobilizasyonunda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunlar genel olarak aktif destekli egzersizler, aktif direnç egzersizleri, dönme, köprü gibi yatak egzersizlerini, transfer, denge eğitimi ve yürüme gibi yatak dışı egzersizleri ve günlük yaşam aktivitelerini içermektedir (Fuest vd., 2019). Birçok çalışma, bu egzersizlerin kritik hastalar için önemini doğrulamaktadır (Çınar ve Çam, 2018). Aktif egzersizin fiziksel işlevi iyileştirdiği, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısalttığı, ruh halini iyileştirdiği ve komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

Fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES)

FES, farklı modalite ayarlarıyla daha belirgin ve etkili fonksiyonel kas kasılmalarını indükleyebilen bir fizyoterapi müdahalesidir ve rehabilitasyon terapisinde birçok fayda sağlamaktadır. Son yıllarda, FES, kritik hastaların solunum fonksiyonunun rehabilitasyonunda ve erken mobilizasyonunda kademeli olarak uygulanmaktadır. Solunum fonksiyonunu iyileştirdiği ve kritik hastaların mekanik ventilasyondan erken ayrılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (Yang vd., 2023).

Aktif bisiklet sürme

Birkaç çalışma kritik derecede hastaları bisiklet sürmeye aktif olarak dahil etmek için aktif destekli, aktif CE modalitelerinin uygulanması önermektedir. Kas atrofisini azaltmada ve fiziksel işlevi iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir.

Progresif Mobilizasyon

Kritik hastalar için progresif mobilizasyon stratejisinin güvenli ve uygulanabilir olduğu gösterilmektedir. hastanın durumuna göre uygun bir seviyede müdahaleler uygulanabilir ve hastanın performansına göre progresif dinamik ayarlamalar yapılabilir. Bu stratejinin solunum yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azaltmada, kritik hastalarda deliryum günlerini azaltmada, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmada ve fonksiyonel durumu iyileştirmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Schujmann vd., 2018; Morris vd., 2008).

Sonuç

Yoğun bakım ünitesinde uygulanan fizyoterapi, hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırmak ve yaşam kalitelerini artırmak açısından kritik bir rol oynamaktadır. Fizyoterapistler, solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, kas gücünü artırmak ve mobilizasyonu sağlamak için özel teknikler kullanarak hastaların fiziksel durumlarını desteklemektedirler. Ayrıca, uzun süreli yatışların neden olduğu komplikasyonları önlemek için erken dönemde hareket etmeyi teşvik etmektedirler. Bu süreç, hastaların daha hızlı taburcu olmalarına ve günlük yaşamlarına daha sağlıklı bir şekilde dönebilmesine yardımcı olur. Dolayısıyla, yoğun bakımda fizyoterapi uygulamaları, hem fiziksel hem de psikolojik iyilik halleri için vazgeçilmezdir.

Fizyoterapinin tüm bu olumlu etkilerinden dolayı, mevcut ulusal ve uluslararası kılavuzlar, haftada yedi gün, her beş yatakta bir uzman fizyoterapistin bulunmasını ve 24 saat fizyoterapi hizmeti verilmesini önermektedir (Valentin vd., 2011).

Kaynaklar

- Adhikari, NK., Fowler, RA., Bhagwanjee, S., ve Rubenfeld GD. (2010). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*, 376: 1339-46.
- Aquim, EE., Bernardo, WM., Buzzini, RF., Azeredo, NSG., Cunha, LSD., Damasceno, MCP., et al. (2019). Brazilian guidelines for early mobilization in intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 31(4):434-443.
- Bloch, S., Polkey, MI., Griffiths, M., ve Kemp P. (2012). Molecular mechanisms of intensive care unit- acquired weakness. *European Respiratory Journal*, 39: 1000-11.
- Brower, RG. (2009). Consequences of bed rest. *Critical Care Medicine*, 37(10 Supl):S422-S428.
- Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. (2008). *Intensive Care Medicine*, 34(7):1188-99.
- Castro, AA., Calil, SR., Freitas, SA., ve Porto, EF. (2013). Chest physiotherapy effectiveness to reduce hospitalization and mechanical ventilation length of stay, pulmonary infection rate and mortality in ICU patients. *Respiratory Medicine*, 107(1):68 -74.
- Clarissa, C., Salisbury, L., Rodgers, S., ve Kean, S. (2019). Early mobilization in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities. *Journal of Intensive Care*, 7:3.
- Collings, N., ve Cusack, R. (2015). A repeated measures, randomized crossover trial, comparing the acute exercise response between passive and active sitting in critically ill patients. *BMC Anesthesiology*, 15(1):1.
- Çam, R., ve Şahin, B. (2018). Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Deneyimleri ve Anksiyete-Depresyon Durumları. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 1(1), 10-14.
- Çınar, H., ve Çam, R. (2018). The effects of progressive relaxation method on the patients applied total knee arthroplasty. *Medical Science and Discovery*, 5(12), 380-389.
- Doiron, KA., Hoffmann, TC., ve Beller, EM. (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3):CD010754.
- Dubb, R., Nydahl, P., Hermes, C., Schwabbauer, N., Toonstra, A., Parker, AM., et al. (2016). Barriers and strategies for early mobilization of patients in intensive care units. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(5):724 -30.
- English, KL., ve Paddon-Jones, D. (2010). Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(1):34-39.
- Ersungur, E. (2022). Palyatif Ve Hospis Bakım. *Evde Hasta Bakım İlke ve Uygulamalar II*. 431-441.

- Fuest, K., ve Schaller, S.J. (2019). Early mobilization on the intensive care unit: what we know. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 114(8):759- 764.
- Gosselink, R., Bott, J., Johnson, M., Dean, E., Nava, S., Norrenberg, M., et al. (2008). Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Medicine*, 34(7):1188-99.
- Griffiths, RD., Palmer, TE., Helliwell, T., MacLennan, P., ve MacMillan, RR. (1995) Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition*, 11(5):428-432.
- Jones, SW., Hill, RJ., Krasney, PA., O’Conner, B., Peirce, N., ve Greenhaff, PL. (2004). Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass. *The Flagship Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(9):1025-1027.
- Kho, ME., Molloy, AJ., Clarke, FJ., Ajami, D., McCaughan, M., Obrovac, K., et al. (2016). Canadian Critical Care Trials Group. TryCYCLE: a prospective study of the safety and feasibility of early in- bed cycling in mechanically ventilated patients. *PLoS One*, 11(12):e0167561.
- Kimawi, I., Lamberjack, B., Nelliott, A., Toonstra, AL., Zanni, J., Huang, M., et al. (2017). Safety and feasibility of a protocolized approach to in-bed cycling exercise in the intensive care unit: quality improvement project. *Physical Therapy*, 97(6):593-602.
- Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., ve Evans, WJ. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*, 297(16):1772-1774.
- Lad, H., Saumur, TM., Herridge, MS., Dos Santos, CC., Mathur, S., Batt, J., et al. (2020) Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition. *International Journal of Molecular Sciences*, 21: 7840.
- Linke, CA., Chapman, LB., Berger, LJ., Kelly, TL., Korpela, CA., ve Petty, MG. (2020). Early mobilization in the ICU: a collaborative, integrated approach. *Critical Care Explorations*, 2(4):e0090.
- Morris, PE., Goad, A., Thompson, C., Taylor, K., Harry, B., Passmore, L., et al. (2008). Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*, 36(8):2238-2243.
- Nydahl, P., Diers, A., Gunther, U., Haastert, B., Hesse, S., Kerschensteiner, C., et al. (2018). Protocol-based mobilization on intensive care units: design of a cluster randomized pilot study. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 113(7):581-592.
- Özçevik Subaşı, D., Ersungur, E. (2021). Solunum Sistemine Yönelik Bakım Uygulamaları. *Evde Hasta Bakımı İlke Ve Uygulamaları – I*, 223-235.

- Parry, SM., Nydahl, P., ve Needham DM. (2018). Implementing early physical rehabilitation and mobilization in the ICU: institutional, clinician, and patient considerations. *Intensive Care Medicine*, 44(4):470-473.
- Phelan, S., Lin, F., Mitchell, M., ve Chaboyer, W. (2018). Implementing early mobilization in the intensive care unit: an integrative review. *International Journal of Nursing Studies*, 77:91-105
- Puthucheary, ZA., Rawal, J., McPhail, M., Connolly, B., Ratnayake, G., Chan, P., et al. (2013). Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*, 310(15):1591-1600.
- Schujmann, DS., Lunardi, AC., ve Fu, C. (2018). Progressive mobility program and technology to increase the level of physical activity and its benefits in respiratory, muscular system, and functionality of ICU patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1):274.
- Schweickert, WD., Pohlman, MC., Pohlman, AS., Nigos, C., Pawlik, AJ., Esbrook, CL. et al. (2009). Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, 373(9678):1874-1882.
- Sommers, J., Engelbert, RH., Dettling-Ihnenfeldt, D., Gosselink, R., Spronk, PE., Nollet, F., et al. (2015). Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical Rehabilitation*, 29(11):1051-63.
- Suetta, C., Hvid, LG., Justesen, L., Christensen, U., Neergaard, K., Simonsen, L., et al. (2009). Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining. *Journal of Applied Physiology*, 107(4):1172-1180.
- Thelandersson, A., Cider, A., ve Volkmann, R. (2010). Cerebrovascular and systemic hemodynamic parameters during passive exercise. *Advances in Physiotherapy*, 12(1):58-63.
- Valentin, A., ve Ferdinande, P. (2011). ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Medicine*, 37(10):1575 -87.
- Wiles, L., ve Stiller, K. (2010). Passive limb movements for patients in an intensive care unit: a survey of physiotherapy practice in Australia. *Journal of Critical Care*, 25(3):501-508.
- Yang, X., Zhang, T., Cao, L., Ye, L., ve Song, W. (2023). Early Mobilization for Critically Ill Patients. *Respiratory Care*, 68(6):781-795.



BÖLÜM 21

Yara İyileşmesinde Fizyoterapi

Nazan Öztürk¹

¹ Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Evde Hasta Bakım Programı, 0000-0002-7510-4336

Giriş

Yara iyileşmesi, günümüz toplumunda başlıca bir sağlık sorunudur. Yara iyileşmesi, vücudun hasar gören dokularını onarma sürecidir ve fizyoterapi yöntemleri de bu süreçte kullanılan önemli yöntemlerin arasında yer almaktadır. Fizyoterapi, yaraların daha hızlı ve etkili bir şekilde iyileşmesini sağlamak için çeşitli teknikler ve egzersizler sunar. Bu yaklaşım, kan akışını arttırarak, ağrıyı azaltarak ve hareketliliği geliştirerek iyileşme sürecini destekler. Ayrıca, fizyoterapistler, hastaların yaralarına özel tedavi planları oluşturarak, bireysel ihtiyaçlara yönelik çözümler sunar. Böylece, hem fiziksel hem de psikolojik olarak hastaların iyileşme süreçleri olumlu yönde etkilenir.

Akut yaralar, yara izlerine ve şekil bozucu lezyonlara yol açarken kronik yaralar morbiditeye ve yüksek ekonomik maliyete neden olur. Akut yaralar genellikle ameliyat, travma veya yanıklardan sonra meydana gelirken, kronik yaralar ise genellikle diyabet, yaşlılık, vasküler değişiklikler veya yetersiz beslenme gibi altta yatan sistemik bir rahatsızlıkla birlikte meydana gelir. Yaralarda bakım kılavuzları oldukça yararlı, açık ve özlüdür (Gupta vd., 2017; Çınar ve Bitek, 2023). Klinik uygulamada başlıca yaklaşımı temsil ederler. Kronik yaralar arasında, bacak ülserleri, diyabetik ayak ülseri ve bası ülseri bulunur. Kronik yaraların başlıca tedavisi yeterli pansuman, debridman ve basınç kontrolünü içerir (Çınar ve Bitek, 2023). Bununla birlikte, şüphesiz, bu patolojide keşfedilmemiş bir boşluk vardır, çünkü yara izi bazen kaçınılmazdır ve kronik yaralar aylarca devam edebilir.

Günümüzde pek çok araştırma çalışması yara iyileşmesi sorununu çözmeye odaklanmıştır, bunların çoğu hücresel transplantasyon terapisi (Wang vd., 2018; Rodrigues vd., 2019), vasküler güçlendiriciler (Veith vd., 2019), rejeneratif malzemeler (Monavarian vd., 2019) veya hidrojellerdeki nanopartiküller (Bai vd., 2020) gibi çok gelişmiş terapilerden oluşmaktadır. Fizyoterapi günlük klinik konsültasyonlarda mevcuttur ve yara iyileşmesinde etkileri kanıtlanmıştır (Palmieri vd., 2020; Boyacıoğlu, 2022). Lazer, düşük seviyeli lazer ışık terapisi, fotodinamik terapi elektriksel stimülasyon gibi farklı teknikler ile fiziksel aktivitenin kullanıldığı alanlar bulunmaktadır.

Yara İyileşmesinin Süreci ve Aşamaları

Yara iyileşmesi, insan veya hayvanda önemli ancak karmaşık bir süreçtir ve hemostaz/iltihaplanma aşaması, proliferasyon aşaması ve yeniden şekillendirme aşaması dahil olmak üzere ardışık ancak örtüşen aşamalarla yönetilen çok yönlü bir süreci içerir (Lindley vd., 2016). Ciltte bir yaralanmadan sonra, açığa çıkan alt endotel, kollajen ve doku faktörü trombosit agregasyonunu aktive eder, bu da

degranülasyona ve pıhtıyı oluşturmak için kemotaktik faktörlerin (kemokinler) ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur ve tüm prosedürler başarılı bir hemostaz sağlar (Gauglitz vd., 2011). Yaralanma bölgesinde ilk görünen hücreler olan nötrofiller, yara iyileşmesi için iyi bir ortam sağlamak amacıyla kalıntıları ve bakterileri temizler. Daha sonra, makrofajlar birikir ve bakterilerin fagositozunu kolaylaştırır ve dokuya zarar verir (Berman vd., 2017). Hemostaz ve iltihap aşamasının tamamlanması genellikle 72 saat sürer.

Proliferatif faz, çok sayıda hücre ve bol miktarda bağ dokusunun birikmesiyle karakterize edilir. Yara, fibroblastları, keratinositleri ve endotel hücrelerini kapsar. Proteoglikanlar, hiyaluronik asit, kollajen ve elastin dahil olmak üzere ekstraselüler matris, pıhtının orijinal oluşumunun yerini alacak bir granülasyon dokusu oluşturur (Su vd., 2010). Bu faza, dönüştürücü büyüme faktörü-b ailesi, interlökin ailesi ve anjiyogenez faktörleri gibi birçok sitokin ve büyüme faktörleri katılır. Bu faz günler ve haftalar sürer (Su vd., 2010). Yara iyileşmesinin son adımı, mevcut hücrelerin apoptozu ile yeni hücrelerin üretimi arasında hassas bir denge gerektiren yeniden şekillendirme aşamasıdır. Bu fazda, bol miktarda hücre dışı matris ve olgunlaşmamış tip III kolajenin kademeli olarak bozulması ve olgun tip I kolajenin oluşumu kritiktir ve bu faz birkaç ay ve yıl devam eder. Bu fazdaki herhangi bir sapma ile yara iyileşmesi kesintiye uğrar veya kronik yaraya dönüşebilir (Plikus vd., 2017; Tsai vd., 2017).

Yara iyileşmesi tipleri

Primer iyileşme

Bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direk yaklaştırılarak kapanması ile meydana gelen iyileşme tipidir. Yara kapanması süturasyon, stapler, strip tape gibi materyaller ve greft-flep koymakla yapılır. İyi kanlanan sahalardaki temiz ve taze yaralarda uygulanır (Çinar, 2021).

Sekonder iyileşme

Yaranın açık bırakılarak granülasyon dokusunun gelişmesi, yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun gelişmesi ile meydana gelen iyileşmedir. Genelde kontamine veya enfekte yaralarda uygulanır (Çinar, 2021).

Tersiyer iyileşme

Sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiğinde suture edilerek kapatılmasıdır. Bu tip iyileşme sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilir (Shai ve Maibach, 2005; Çinar, 2021).

İyileşme dönemlerine göre yara bakımı

-İnflamasyon döneminde kanama kontrolü, hipovolemi kontrolü ve pansuman yapılır. Oksijen basıncı ve karın içi basıncı kontrol altında tutulur.

-Proliferasyon döneminde yara enfeksiyon ve açılma yönünden takip edilir.

-Matürasyon döneminde insizyonel herni, sinüs fistül gibi sorunlara ilişkin belirti ve bulgular takip edilir (Shai ve Maibach, 2005).

Yara tedavisinde kullanılan fiziksel modaliteler

Yara tedavisinde fiziksel modaliteler, iyileşme sürecini hızlandırmak ve komplikasyonları azaltmak için önemli bir rol oynamaktadır. Bu modaliteler arasında ultrason, elektriksel stimülasyon ve lazer tedavisi gibi yöntemler yer almaktadır. Ultrason, doku ısınıpı artırarak kan akışını teşvik eder ve hücresel yenilenmeyi destekler. Elektriksel stimülasyon ise, yara bölgesindeki hücrelerin proliferasyonunu artırarak iyileşmeyi hızlandırır. Lazer tedavisi, doku onarımını destekleyen biyostimülasyon etkisi ile yara iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Bu fiziksel modalitelerin entegrasyonu, yara tedavisinde hem iyileşme sürecini destekler hem de hastaların yaşam kalitesini artırır (Fernández-Guarino vd., 2023).

Lazer

Lazer tedavisinin ana hedefi yara izlerinin tedavisi ve önlenmesidir ve yara tedavisi için bu konuda yayınlanmış birkaç çalışma vardır. Skar veya keloidlere her hedefi hedeflemek için farklı lazerler kullanılabilir (Kauvar vd., 2020). Lazer tedavisinin farklı modaliteleri bulunmaktadır ve tek seferde bu tedaviler birleştirilebilir. En yaygın olarak uygulanan modaliteler, vasküler lazerler ve fraksiyonel lazerlerdir (Altemir ve Boixeda, 2022). Temel olarak, ablatif ve ablatif olmayan olarak adlandırılan iki farklı fraksiyonel lazer türü vardır. Her ikisi de yara izlerinin tedavisi için altın standart haline gelmiş olmakla birlikte ablatif lazerler daha çok tercih edilmektedir (Clementoni vd., 2020). Lazerle tedavi edilen alanların güneşten korunması ve pansumanlarla nemli tutulması önemlidir (Çam ve Şahin, 2023).

Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi, yarayı iyileştirmek için güvenli ve kolay bir yöntemdir. Ağrıyı sınırlandırma özelliği nedeniyle dermatolojide aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom ve Bowen hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Morton vd., 2019).

Elektrik Stimülasyonu (ES)

Yan etki olmaksızın güvenli, basit, ucuz ve kullanımı kolay bir prosedürdür. Endojen biyoelektrik alanlar, hücre göçünü, çoğalmasını ve işlevini etkiler (Rajendran vd., 2021; Boyacıoğlu, 2022). ES, yarada birkaç gün kaldıktan sonra yara iyileşmesinde çoğalma ve yeniden şekillenme aşamasını iyileştirici etki gösterir. Ayrıca enflamasyon ve enfeksiyon riskini azaltabilir. Literatürde, elektrik stimülasyonunun, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'de bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Ud-Din ve Bayat, 2014; Çınar, 2021).

Mono veya bipolar cihazlarda doğru akım, alternatif akım ve darbeli akım dahil olmak üzere farklı ES formları vardır. ES uygulanırsa, tamamlayıcı bir tedavi olarak yaranın geleneksel tedavisine eklenebilir. ES cihazları genellikle yaranın etrafına elektrotlar yerleştirilerek uygulanır. Tekrarlanan haftalık seanslar zorunlu olarak 45 dakikadan saatlere kadar sürer (Aleksandrowicz vd., 2021; Boyacıoğlu, 2022).

Ultrason Terapisi (UT)

Ultrason tedavisi (UT), dokularda termal ve termal olmayan etkilere neden olan ses dalgalarından oluşur. UT cilde güçlü bir şekilde uygulandığında, sıcaklık 40 santigrat dereceye kadar yükselir ve damar akışında, hücre çoğalmasında, kolajen sentezinde ve doku yenilenmesinde artışa neden olur. Dahası, UT anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Termal olmayan etkiler, parçacıkların yer değiştirmesiyle akustik akışa ve mikroçevresel gazların oluşumuyla kavitasyona uygundur (Cullum vd., 2001). Kavitasyon, sağlıklı olanı koruyarak nekrotik dokuyu temizler (Palmieri vd., 2021). UT, yara alanındaki azalmayı hızlandırır ve yara tedavisinde etkisi kanıtlanmıştır (Behesti vd., 2014).

Radyofrekans (RF)

Radyofrekans terapileri, hedef dokudaki moleküllerde salınım ve sürtünmeye neden olan yüksek frekanslı bir elektromanyetik alanın (3 kHz ve 300 GHz) uygulanmasından oluşur ve bu da doku hipertermisine neden olur. Elektrikle oluşturulan bu hipertermi, nekolajenogenezi ve doku yeniden şekillenmesini uyaran kolajeni parçalayabilir (Ekelem vd., 2019). RF'nin ana göstergeleri cilt sıkılaştırma, kırışıklıkların azalması ve yara izlerinin tedavisidir. RF'nin yara iyileşmesindeki etkinliğini değerlendiren ve ağrıyı hafifletmede iyi sonuçlar veren bazı çalışmalar vardır. RF teknolojisi, akne izleri, skar ve keloidlerde iyi sonuçlar gösteren yeni mikro iğneleme cihazları ve fraksiyonel uygulama ile hızla gelişmektedir (Akbik vd., 2014; Cucu vd., 2021).

Yara tedavisinde egzersiz uygulamaları

Egzersiz proinflatuar sitokinleri azaltarak yara iyileşmesini iyileştirebileceği hipotezi, fiziksel aktivitenin azalmış inflamasyon seviyeleriyle ilişkili olduğunu bulan çalışmalardan gelmektedir (Ford, 2002). Kronik yaralarda egzersiz uygulamaları, dolaşım, kapiller kan akımı ve dokulara iletilen oksijen miktarını arttırmak, atrofi, duyu, kas gücü ve eklem hareket açıklığı kaybı gibi immobilizasyona bağlı olumsuz etkileri azaltmak, ödemi ve ağrıyı azaltmak içindir. Egzersiz fizyologları egzersiz eğitiminin farelerde ve insanlarda yara iyileşmesini güçlendirme yeteneğini keşfettiler. Koşu bandında koşmayı içeren akut bir egzersiz (8 gün) programı, 18 aylık BALB/cByJ dişilerinde hareketsiz kontrollere göre yara kapanmasını iyileştirmede etkili bulunmuştur. Çalışma aerobik egzersizin yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı ve iyileşmeyi hızlandırdığını göstermiştir (Keylock vd., 2008). Yine başka bir hayvan çalışmasında, uzun süreli egzersizin tümör içi makrofaj ve kan damarı yoğunluğunu azaltabileceğini ve allojenik bir tümörün büyümesini yavaşlatabileceğini göstermiştir (Zielinski vd., 2004). Bu sonuç egzersizin kronik inflamasyon bölgelerinde inflamatuvar hücre birikimini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Goh ve Ladiges (2014), çalışmalarında düzenli ve sürekli fiziksel aktivitenin, yaşa bağlı hastalıkların görülme sıklığını azalttığına dair kanıtların mevcut olduğunu belirtmiştir. Egzersiz eğitiminin, makrofaj polarizasyonunu düzenleme yeteneği ile iltihaplanma süreçlerini normalleştirerek, antikanser etkiler gösterebileceği ve yaşlı bireylerde yara iyileşmesini artırabileceğini belirtmişlerdir (Goh ve Ladiges., 2014).

Benzer bulgular Emery ve ark. 'nın (2005) yapmış oldukları çalışmada da belirtilmiştir. Hareketsiz, yaşlı bir grup erkek ve kadın, 3 ay boyunca egzersiz veya kontrol gruplarına randomize edilerek, çalışma grubundaki katılımcılar haftada 3 kez, yaşa göre öngörülen maksimum kalp atış hızlarının %70'inde bisiklet ergometrisine katılmış, kontrol grubundaki katılımcılar ise 3 aylık çalışma boyunca fiziksel aktivite davranışlarını değiştirmemiştir. Her katılımcıya, baskın olmayan üst kolda bir delme biyopsisi ve işlemiden bir hafta sonra yaranın yüksek çözünürlüklü bir fotoğrafı verilmiş. Yara görünmez olana kadar her hafta 3 gün ek fotoğraflar çekilmiş. Her fotoğrafta bir işaretleyici olarak standart 5 mm'lik siyah bir nokta olacak ve yara boyutu, yara alanının nokta alanına oranı olarak ifade edilmiş. Çalışma grubundaki katılımcılar, egzersiz sırasında maksimum oksijen tüketimi (VO₂ max) olarak ölçülen aerobik zindeliklerini geliştirmiştir. Ayrıca, egzersiz eğitimi alan katılımcıların yara iyileşme kapasitesi %30 daha hızlı

olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda sağlıklı geriatric kişilerde orta düzeyde egzersizin cilt yara iyileşmesini hızlandıracağını belirtmiştir (Emery vd., 2005).

Sonuç

Yara iyileşmesinde fizyoterapinin önemi, sürecin hızlandırılması ve sonuçların iyileştirilmesi açısından göz ardı edilemez. Fizyoterapi, yaraların daha iyi kanlanmasını sağlayarak, dokuların beslenmesini artırır ve inflamasyonu azaltır. Ayrıca, hastaların fiziksel fonksiyonlarını geri kazanmalarına yardımcı olarak, günlük yaşam aktivitelerine dönüşlerini kolaylaştırır. Uygulanan egzersizler ve manuel terapiler, ağrıyı azaltır ve hareket kabiliyetini artırır. Egzersizler hem uzun süre yatağa bağlı olmanın neden olduğu bası yaraları, kas kaybı, eklem hareket açıklığının azalması gibi durumlarda faydalı olurken yara iyileşmesine katkısı nedeniyle de önem arz etmektedir. Sonuç olarak, fizyoterapi, yara iyileşme sürecini destekleyerek, hastaların genel yaşam kalitesini yükseltir ve iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler. Bu nedenle, yara yönetiminde fizyoterapinin entegrasyonu, hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Akbik, D., Ghadiri, M., Chrzanowski, W., ve Rohanizadeh, R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life Science*, 116:1–7.
- Aleksandrowicz, H., Owczarczyk-Saczonek, A., ve Placek, W. (2021). Venous Leg Ulcers: Advanced Therapies and New Technologies. *Biomedicines*, 9:1569.
- Altemir, A., ve Boixeda, P. (2022). Laser Treatment of Burn Scars. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 113:T938–T944.
- Bai, Q., Han, K., Dong, K., Zheng, C., Zhang, Y., Long, Q., vd. (2020). Potential Applications of Nanomaterials and Technology for Diabetic Wound Healing. *International Journal of Nanomedicine*, 15:9717–9743.
- Beheshti, A., Shafigh, Y., Parsa, H., ve Zangivand, AA. (2014). Comparison of High-Frequency and MIST Ultrasound Therapy for the Healing of Venous Leg Ulcers. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23:969–975.
- Berman, B., Maderal, A., ve Raphael, B. (2017). Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatologic Surgery*, 43(Suppl. 1):S3e18.
- Boyacıoğlu, N. (2022). Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)’nun İnsizyonel Yara İyileşmesi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi (Doktora tezi), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi.
- Clementoni, MT., Pedrelli, V., Zaccaria, G., Pontini, P., Motta, LR., ve Azzopardi, EA. (2020). New Developments for Fractional CO2 Resurfacing for Skin Rejuvenation and Scar Reduction. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 28:17–28.
- Cucu, C., Butacu, A., Niculae, BD., ve Tiplica, GS. (2021). Benefits of fractional radiofrequency treatment in patients with atrophic acne scars—Literature review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20:381–385.
- Cullum, N., Nelson, EA., Flemming, K., ve Sheldon, T. (2001). Systematic reviews of wound care management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technology Assessment*, 5: 9.
- Çam, R., ve Şahin, B. (2023). Estetik cerrahi geçiren hastalarda bakım. *İçinde Giersenberg M. (Ed.), 57:; Ankara Nobel Tıp Kitabevi.*
- Çınar H., ve Bitek, DE. (2023). Diyabetik Ayak Yarası Gelişen Hastalarda Hemşirelik Bakımı. *İçinde Hemşirelik ve Ebelik Alanında Gelişmeler. Güngör, S., Atik D. (Ed.). Ankara. Platanus Publishing. S. 139-147.*
- Çınar, H. (2021). Yara İyileşmesi. *İçinde Evde Hasta Bakımı İlke ve Uygulamaları-I. Öztürk, N., Balmumcu A., Ersungur E.(Ed.). Ankara. Akademisyen Yayınevi. S.169-170.*

- Çinar, H. (2021). Yara İyileşmesinde Tedavi ve Bakım İlkeleri. İçinde Evde Hasta Bakımı İlke ve Uygulamaları- I. Öztürk, N., Balmumcu A., Ersungur E.(Ed.). Ankara. Akademisyen Yayınevi. S.297-305.
- Ekelem, C., Thomas, L., Van Hal, M., Valdebran, M., Lotfizadeh, A., Mlynek, K., ve Mesinkovska, NA. (2019). Radiofrequency Therapy and Noncosmetic Cutaneous Conditions. *Dermatologic Surgery*, 45:908–930.
- Emery, CF., Kiecolt-Glaser, JK., Glaser, R., Malarkey, WB., ve Frid, DJ. (2005). Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(11):1432-6.
- Fernández-Guarino, M., Bacci, S., Pérez González, LA., Bermejo-Martínez, M., Cecilia-Matilla, A., ve Hernández-Bule, ML. (2023). The Role of Physical Therapies in Wound Healing and Assisted Scarring. *International Journal of Molecular Science*, 24(8):7487.
- Ford, ES. (2002). Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U S adults. *Epidemiology*, 13:561–568.
- Gauglitz, GG., Korting, HC., Pavicic, T., Ruzicka, T., ve Jeschke, MG. (2011). Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular Medicine*, 17:113e25.
- Gupta, S., Andersen, C., Black, J., Fife, C., Lantis, JI., Niezgoda, J., vd. (2017). Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-Up. *Wounds*, 29:19–S36.
- Kauvar, ANB., Kubicki, SL., Suggs, AK., ve Friedman, PM. (2020). Laser Therapy of Traumatic and Surgical Scars and an Algorithm for Their Treatment. *Lasers in Surgery and Medicine*, 52:125–136.
- Lindley, LE., Stojadinovic, O., Pastar, I., ve Tomic-Canic M. (2016). Biology and biomarkers for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138(Suppl. 3):18Se28S.
- Monavarian, M., Kader, S., Moeinzadeh, S., ve Jabbari, E. (2019). Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Engineering Part B Reviews*, 25:294–311.
- Morton, CA., Szeimies, RM., Basset-Seguin, N., Calzavara-Pinton, P., Gilaberte, Y., Haedersdal, M., et al. (2019). European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: Treatment delivery and established indications—Actinic keratoses, Bowen’s disease and basal cell carcinomas. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33:2225–2238.
- Palmieri, B., Vadalà, M., ve Laurino, C. (2020). Electromedical devices in wound healing management: A narrative review. *Journal of Wound Care*, 29:408–418.

- Plikus, MV., Guerrero-Juarez, CF., Ito, M., Li, YR., Dedhia, PH., Zheng, Y., vd. (2017). Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing. *Science*, 355:748e52.
- Rajendran, SB., Challen, K., Wright, KL., ve Hardy, JG. (2021). Electrical Stimulation to Enhance Wound Healing. *Journal of Functional Biomaterials*, 12:40.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, CA., ve Gurtner, GC. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99:665–706.
- Shai, A., ve Maibach, HI. (2005). *Wound Healing and Ulcers of the Skin Diagnosis and Therapy- The Practical Approach*, Berlin:Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Steed, DL. (2006). Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, Suppl 7: 142S–149S.
- Su, WH., Cheng, MH., Lee, WL., Tsou, TS., Chang, WH, Chen, CS., vd. (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation? *Mediators of Inflammation*, 2010:413238.
- Tsai, HW., Wang, PH., ve Tsui, KH. (2017). Mesenchymal stem cell in wound healing and regeneration. *Journal of the Chinese Medical Association*, S1726-4901(17) 30168-5.
- Ud-Din, S., ve Bayat, A. (2014). Electrical Stimulation and Cutaneous Wound Healing: A Review of Clinical Evidence. *Healthcare*, 2:445–467.
- Veith, AP., Henderson, K., Spencer, A., Sligar, AD., ve Baker, AB. (2019). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146:97–125.
- Wang, PH., Huang, BS., Horng, HC., Yeh, CC., ve Chen, YJ. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81:94–101.
- Zielinski, MR., Wallig, MA., Horn, P., Muenchow, M., ve Woods, JA. (2004). Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intra-tumor inflammation and blood vessels. *Journal of Applied Physiology*, 96: 2249–2256.



BÖLÜM 22

Serebral Görme Bozukluğu

***Şevval Sönmez¹ & İsmail Uysal² &
Bircan Yücekaya³***

¹ Fzt., , Ordu İlgi Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, ORCID: 0009-0005-7589-8518

² Dr. Öğr. Gör., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakım Programı, ORCID: 0000-0001-9821-2180

³ Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-2015-2744

1.SEREBRAL GÖRME BOZUKLUĞU (CVI) NEDİR?

Görme sistemine ait bozukluklar; periferik ve serebral görme bozuklukları olmak üzere 2 başlık altında incelenir. Periferik görme bozuklukları; göz küresi, retina, optik sinirden optik kiazmaya kadar olan kısımların disfonksiyonlarına veya kalıtsal retinal distrofiler gibi genetik kusurlara bağlıyken serebral görme bozuklukları; optik radyasyonlar, oksipital lob, oksipital lobla ilişkili temporal ve parietal yolakların disfonksiyonuna bağlıdır (Fazzi et al., 2021).

Serebral görme bozukluğu; keskinlik, kontrast, derinlik, mesafe, renk ve görsel alan gibi niteliklerde bozulmanın yanı sıra görsel alanın işlenmesinde, anlamlandırılmasında, görmenin kognitif ve davranışsal boyutlarında da oluşan bozulmaların tümünü kapsayan çatı bir terimdir (Pilling, RF ve ark., 2022).

Serebral görme bozukluğu (CVI), diğer bilinen adlarıyla beyin körlüğü veya kortikal görme bozukluğu; görsel dünyaya birçok boyuttan erişim engelidir. CVI'lı birçok kişi, normal ve basit bir göz muayenesinden başarıyla geçebilmiş olsalar da, kendi dünyalarındaki görsel girdilerin çoğunu olması gerektiği gibi yorumlayamayaz (CR Lantzy., 2017).

Periferik görme bozukluklarına sahip bireyler nöroplastisite temelli kompan-satuar stratejiler geliştirme konusunda oldukça başarıyken serebral görme bo-zukluğuna sahip bireyler temporal-paryetal-okspital loblar arası yolakların bo-zulmuş fonskiyonlarına onlar kadar kolay kompanzasyon geliştiremez (Bennett ve ark., 2020). CVI'lı bir birey periferik bir görme bozukluğuna sahip değilse görmeyi gerçekleştirir ancak beynin görsel ve yardımcı alanları tarafından görsel girdinin doğru yorumlanamamasına bağlı bazı disfonksiyonlar sonucu, gün içinde çok sayıda aktivitede yetersiz ve başarısız kalırlar.

Serebral görme bozukluğu olan bireyler, kendi dünyalarına görsel olarak eriş-mekte problemler yaşarken; kaba ve ince motor fonksiyonları başarmakta, zeka düzeylerini ve öğrenme kapasitelerini göstermekte veya geliştirmekte güçlük ya-şayabilirler. Bu yüzden fonksiyonel görmenin kalitesinin artması; insanlar, bulu-nan ortamlar ve materyaller hakkında hem nitelik hem de niceliksel bilgileri top-lama yeteneklerini destekleyecek ve bireylerin görsel dünyaya erişim kısıtlılıkla-rını azaltacaktır (CR Lantzy., 2017).

2.CVI PATOGENEZİ NEDİR?

Serebral görme bozukluğu, ortaya çıkan bir beyin hasarından kaynaklanır. Be-yin hasarı; doğum hipoksisi/iskemi, kafa travması, enfeksiyon (örn. ensefalit, me-nenjit), epilepsi nöbetleri, genetik nedenler veya erken dönemde beynin gelişim-sel bozukluklarına ya da metabolik bozukluklara bağlı oluşabilir (Fazzi ve ark.,

2021). CVI tanısıyla ilişkili olgularda görülen en yaygın durumlar: asfiksi, perinatal hipoksik-iskemik ensefalopati (yenidoğan ensefalopatisi olarak da bilinir), intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi veya beyaz madde hasarı, serebral vasküler olay, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, yapısal ve kromozomal anormallikler, metabolik bozukluklar ve travmadır (Roman-Lantzy ve Lantzy, 2002–2017).

Serebral görme bozukluğu; genetik nedenli veya erken dönemde beynin gelişim bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Göz ve optik sinir bozuklukları da CVI'ya eşlik edebilir ve bu durum beynin görsel ve görsel olmayan fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir (Ortibus et al., 2019). Yapılan çalışmalar nörolojik etkilenime sahip bebeklerde görsel korteks aktivasyonunda azalma görüldükçe bu aktivasyonun prematüre doğumlarda daha da azaldığı sonucuna ulaşmıştır. Buradan hareketle prematüre yani erken doğumun, bebekte herhangi bir nörolojik etkilenim olmaksızın serebral görme bozukluğu için bir risk faktörü oluşturduğu anlaşılmaktadır (Yu et al., 2011). Nörolojik bir problemin beyaz cevherde demyelinizasyona neden olduğu ve CVI semptomlarını arttırdığı görüldükçe beyin hasarının boyutu arttıkça görsel fonksiyonların daha fazla etkilendiği görülmektedir (Tinelli et al., 2020. Bauer and Merabet. 2024).

3.BEYİNDE GÖRME İŞLEVİNE ÖZEL ALANLAR VE AKIŞLAR:

Beynin arka kısmında bulunan serebral korteksin oksipital lobları öncelikle görmeye ilgilidir; optik sinir yolu boyunca elektrik sinyalleri şeklinde ilerleyen gözden gelen görsel mesajlar bu konuma yönlendirilir. Görsel sahnenin ayrıntıları, renk, ayrıntı ve hareket gibi öğelerin bağımsız olarak işlenmesinden sorumlu milyonlarca hücre tarafından parçalanıp analiz edildiğinden, görüntüler bu alanda yeniden oluşturulur ve "görülür".

Görüntüler beynin temporal ve paryetal loblarına gönderilir. Paryetal lobda görüntüler diğer duyuşal girdilerle bütünleştirilir ve böylece akıllı bir yorum yapılabilir. Görsel kortikal hücreler sıkı bir şekilde organize edilmiştir; görsel korteks bir görüntünün her yönünü düzenli bir sırayla analiz eder. Belirli görsel işlevlerin, belirli kortikal alanlara ayrıldığı ve işlendiği kesin ve düzenli yolları vardır. Esasen uyarılan her sinir hücresi, bakılan bir objenin veya şeklin farklı detaylarından sorumludur (Lantzy, 2018, s. 26-27).

Beynin görme sürecini anlamada, Goodale ve Milner (1992) tarafından en kapsamlı şekilde tanımlanan ve yaygın olarak kabul edilen ikili akış hipotezi kullanılmaktadır. Oksipital lobdan çıkan görsel bilginin iki farklı görsel işleme sistemine bölündüğünü öne sürdüler.

3.1.Dorsal Akış: "Nerede, nasıl" sistemi adı verilmiştir çünkü eylemleri yönlendirmede ve nesnelerin uzayda nerede olduğunu tanımada rol oynar. Aynı zamanda harekete, biçim algısına ve ışığa yönelik dikkati geliştirir ve işler. Beynin paryetal lobuna kadar uzanır ve paryetal akış olarak da bilinir.

3.2.Ventral akış: "Ne" sistemi adı verilmiştir çünkü nesnelerin görsel olarak tanınması ve tanımlanmasında rol oynar. Karmaşık dizilerdeki ve mesafelerdeki hedefler de dahil olmak üzere ayrıntıları görmek için kullanılan görüşün gelişimi ile ilişkilidir. Temporal lobla bağlantılıdır (Dutton, GN. 2009).

Ventral Akış Fonksiyonları (NE?)	Ventral Akış Disfonksiyonları
Görsel hafıza, yüzleri tanıma, yabancı kişiyi ayırt etme	Tanıma güçlükleri: İnsanları, hayvanları, nesneleri
Yüz ifadelerini anlama	Prosopagnozi: Yüzleri tanıyamama
Rota-yön-yol bulma	Yüz ifadelerini anlayamamak
Nesneleri, hayvanları tanıma	Yön bulamama: Evin içinde, bahçede, dışarıda...

Dorsal Akış Fonksiyonları (Nerede?, Nasıl?)	Dorsal Akış Disfonksiyonları
Görme sisteminin bilinçaltı merkezidir.	Görsel alanının karmaşıklığıyla baş edememe sorunları görülür.
Hareketin uzaydaki görsel rehberliğinden sorumludur	Merdiven basamak mesafesi ayarlayamama, engebeli yüzeylerde yürüme güçlüğü
Derinlik algısı, el göz koordinasyonu	Hatalı adımlama, hatalı uzanma
Oyuncak kutusunda oyuncakını bulma Karmaşık ortamlarda kişileri ayırt etme	Oyuncağını karmaşık ortamlarda bulamama, kalabalıkta kaybolma
Zemin, ortam değişimlerine göre hareketi düzenleme	Yürürken, konuşurken bariz engellere çarpma, takılıp düşme

Normal çalışan görsel sistemlere sahip bireylerde bu iki görsel "akış" veya yol, oldukça entegre bir şekilde çalışır. Bu aktivite yolları insanlara farklı türde görsel deneyimler sağlar ve her ikisi de tamamen tipik görsel deneyimler için gereklidir (Lantzy, 2018). Sağlıklı ve tipik bir görme işleminde temporal lobu kullanarak bir objeyi tanıdığımızda, dorsal akış sistemini kullanarak frontal loblarla motor aksiyon oluşturup uzanıp alabiliriz. (Goodale ve Milner, 2013).

Bu yolların CVI için önemi, CVI'nın spesifik davranışsal özellikleriyle ilgili olması ve bu yolların her biri boyunca oluşan hasarlar sonucunda semptomlarının açığa çıkmasıdır. Dorsal veya ventral akışta problem olması, bireyin işlevsellik durumunu birçok açıdan etkiler. Uzayda yön bulma, uzayda güvenli bir şekilde hareket etme, ayrıntıları ayırt etme ve uzaktaki hedefleri algılama yeteneği de dahil olmak üzere görme işlevi birçok boyutuyla etkilenir. CVI'lı çocuklarda, disfonksiyonun dorsal veya ventral akıştan kaynaklandığının belirlenmesi ve buna göre destek verilmesi gelişimsel açıdan önemlidir (Lantzy, 2018).

4.CVİ VE ÇOCUKLARDA MOTOR GELİŞİME ETKİLERİ:

Görme, bebeklerin normal motor gelişiminde merkezi bir rol oynar. (Lueck AH., Dutton G., 2015). Erken ve şiddetli görme bozukluğu, motor becerilerin davranışını ve gelişimini, bilişsel işlevleri, sosyal-iletişimsel yetenekleri ve sosyal ilişkilerin oluşumunu olumsuz etkileyebilir. Görme, 'beyne açılan bir pencere' olarak da düşünülebilir çünkü çok sayıda serebral alan ve yol görsel bilginin işlenmesine katılır. Birçok nörolojik gelişimsel bozukluk da sıklıkla görme bozukluklarıyla ilişkilidir (Shaikh AG., Zee DS., 2018. Fazzi ve ark., 2021). Sonuç olarak serebral görme bozukluğu, normal motor gelişim basamaklarında geri kalmaya sebebiyet vermektedir. CVI'lı çocuklar; baş boyun kontrolünü, postural stabiliteyi, el-göz koordinasyonunu gerektiren becerileri, doğru adım uzunluğunu ve ambülasyonu kazanmakta olumsuz yönde etkilenmektedir (Sanchez-Gonzalez ve ark., 2022).

Genellemeler çocuklara tek tek uygulanamasa da birçok çalışma genel olarak görme bozukluğu olan çocukların, özellikle de görme yeteneği ciddi şekilde etkilenen çocukların, normal gören akranlarına göre birçok gelişimsel dönüm noktasına daha geç yaşlarda ulaştıklarını bulmuştur. Bu çocuklardan bazıları, görsel dünyalarını normal bir görüşe sahip akranlarından farklı şekillerde deneyimledikleri için, çeşitli gelişim alanlarında farklı veya hatalı yörüngeler izledikleri görülmektedir. Genel olarak doğuştan veya erken başlangıçlı görme bozuklukları gelişimin birçok yönünü etkileyebilir. Bunlar, uyku-uyanıklık düzenlerinin organizasyonunu, kaba ve ince motor işlevlerini, mekansal kavramları, bilişsel yetenek-

leri, dikkat ve hafızayı, iletişim becerilerini, öğrenme süreçlerini, davranışı, bağlanmayı, sosyal duyarlılığı ve iletişimi içerir. Erken dönemde CVI ile tanımlanan birçok çocuğun ek engelleri olduğu göz önüne alındığında onların gelişim paternleri, komorbid koşullarla birlikte görme bozukluğu olan çocuklar gibi gelişim gösterir; bu durum farklı, hatalı gelişimsel yörüngelere ve çeşitli gelişimsel alanlarda daha yavaş beceri kazanım oranlarına yol açabilir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde CVI olarak tanımlanan ve komorbid koşullar olmayan çocuklarda gelişimde bu farklılıklar daha az olabilir. Görme bozukluğu olan bazı çocukların sergilediği davranışları gören yetişkinler için bu davranışları yorumlamanın zor olabileceğini, çünkü bu davranışların görüşü normal çocuklara göre farklı bir amaca hizmet edebileceğini de belirtmek önemlidir. Örneğin görme bozukluğu olan bebekler, daha fazla duyuşsal bilgi edinmek için sanki vücutlarını susturmak ister gibi hareketsiz kalarak bir nesneye yöneldiklerini gösterebilirler. Bakım veren kişi vücudun bu "sessizliği" yanlış bir şekilde "ilgisizlik" olarak yorumlayabilir, çünkü bunun tersine, görme bozukluğu olmayan çocuklar nesneye doğru hareket etmeye başlayabilir ve daha fazla dışsal ilgi işaretleri gösterebilir. Bu nedenle, kör veya görme engelli çocukların gelişiminin, görüşü normal olan çocuklardan farklı olabileceğini ve iki grup arasındaki karşılaştırmaların, uygun olmayabileceğini anlamak önemlidir (Lueck ve ark., 2008; Fazzi ve ark., 2015).

5.CVİ'DA DEĞERLENDİRME VE KULLANILAN TEST BATARYALARI:

5.1.CVİ'da Değerlendirme:

Kortikal/serebral görme bozukluğu (CVI), gelişmiş ülkelerde pediatrik görme bozukluğunun en sık nedenidir ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artmaktadır. Özellikle prematüre çocuklarda en sık görülen altta yatan etiyoloji hipoksik-iskemik ensefalopatidir. Nörolojik komorbiditeler nedeniyle, CVI'lı çocuklar sıklıkla görme bozukluklarının tanısında ve karakterizasyonunda zorluklarla karşılaşır. Bakım veren kişi anketleri görsel işleyişin değerlendirilmesine yardımcı olabilir; fonksiyonel nörogörüntüleme ve difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme dahil daha yeni nörogörüntüleme türleri ise yapı-fonksiyon ilişkileri hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir (Delay ve ark., 2023).

Muayene ve görsel değerlendirmede temel prensip, her çocuğun her teste ihtiyacı olmamasıdır. Bir test stratejisi esnek ve gözü kapsayıcı olmalıdır. Değerlendirmenin başarısı; çocuk belirli testlere uygun olana kadar tanıyı geciktirmek yerine, test tekniklerini çocuğun gelişimsel yeteneğine uyarlamaktan geçer. Bu nedenle önce en önemli noktaları belirlemek ve doğrulama için gerekirse değerlendirmeleri tekrarlamaya hazırlıklı olmak gereklidir. CVI teşhisini koymak veya

dışlamak için gereken görsel değerlendirme çoğu durumda mevcut araç ve ekipmanları kullanan genel oftalmoloji muayenesinin kapsamı dahilindedir. CVI' da değerlendirme ve tedavide envanterlerin/anketlerin rolü oldukça büyüktür; Çocuğun görme işleviyle ilgili yapılandırılmış sorular sayesinde CVI belirti ve semptomlarını ortaya çıkarmada yardımcı olur ve genel öykü almayı destekler. Çocuğun kendisi de görüşünü kendisi için 'normal' olarak algıladığı için görüşünde neyin 'olağandışı' olduğunu tanımlayamaz. Bu nedenle yapılandırılmış envanterler/anketler her bir çocuğa yönelik bir muayene stratejisinin geliştirilmesinde yararlı olabilir. Envanterler/anketler tanı koymada kullanılmamakla beraber ebeveyn ve eğitimci için yararlı bir ipuçları verir, günlük yaşamdaki temel sorun alanlarını belirlemeyi ve Çocuğun görme yetisini etkili bir şekilde kullanmasını destekleyen rahabilitasyon stratejilerini oluşturmayı ve bunlarla birlikte yaşam kalitesinde iyileşmeyi kolaylaştırabilir (Pilling, RF ve ark., 2022).

5.2. CVI'da Değerlendirmede Kullanılan Test Bataryaları ve Materyaller:

1. CVI Anketi (Ortibus ve ark., 2011)
2. The CVI Range (Roman-Lantzy, 2007)
3. GMFM-88-CVI (M, Salavati., 2016)
4. Görsel Beceri Envanteri (Visual Skills Inventory) (Tsirka, A., ve ark. 2020)
5. Frostig Görsel Algı Testi (Frostig, 1961)
6. Recording Form for Observational Assessment of Functional Vision (Lueck AH., 2004)
7. Questions to Ask Parents and Caregivers of Children with CVI (Dutton ve ark., 2010)
8. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, Sixth Edition (BEERY™ VMI). (Kaynak: www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000663/the-beery-buktenica-developmentaltest-of-visual-motor-integration-6th-editionbeeryvmi.html)*
9. BeesNeez. (Kaynak: BeesNeez www.beesneez.co.uk Developmental Test of Visual Perception, Third Edition (DTVP-3))*
10. SeeSaw. (Kaynak: Koninklijke Visio (Royal Dutch Visio) www.visio.org)*

11. LEA Mailbox Game. (Kaynak: Good-Lite <https://www.good-lite.com/Details.cfm?ProdID=40>)*

12. LEA Vision Test System. (Kaynak: Good-Lite www.goodlite.com/results.cfm?Category=25 Pepi Test Kaynak: Lea-Test Ltd. www.lea-test.fi/index.html?start=/en/assessme/woc/index.html)*

13. Sensory Learning Kit. (Kaynak: American Printing House for the Blind <http://shop.aph.org/webapp/wcs/stores/servlet/>)*

14. Product Sensory Learning Kit(SLK) (Kaynak: Academic Therapy Publications www.academictherapy.com/detailATP.tpl?eqskudatarq=8409-5)* (Steendam, M., 2015, s. 569)*

6.CVI'LI ÇOCUKLARDA GÖRME REHABİLİTASYONU STRATEJİLERİ:

Görme işlevinin değerlendirilmesi; çocuğun görme düzeyini belirlemek, temel bir değerlendirme oluşturmak ve görsel eğitim erken müdahale programına yanıt olarak ilerlemeyi ölçmek için önemlidir. Normal gelişim gösteren bebeklerde ve küçük çocuklarda görmenin yaşamın ilk 6 ayında hızlı bir şekilde geliştiği, ardından okul öncesi dönemde ise daha yavaş ve sürekli bir gelişimin olduğu görülmektedir. Ancak doğuştan görme bozukluğu olan çocuklarda, görme bozukluğunun türüne bağlı olarak görme fonksiyonlarının gelişme olasılığı ve hızı zamanla azalabilmektedir (Fazzi ve ark., 2021).

Eagleman (2015) beyni, aldığı deneyimlere ve girdilere dayanarak kendini sürekli olarak yeniden keşfeden bir organ olarak tanımlarken erken müdahaleye dikkat çekmektedir. CVI'lı bireylerde erken müdahalenin amacı; görsel dünyayı rastgele, parçalı bir renk ve desen dizisi olarak gören çocuğun çarpık görsel deneyimlerini onarmak için habilitasyon veya rehabilitasyon fırsatları yaratmaktır. Bu nedenle, CVI'lı çocukların tanı ve tedavisindeki gecikmeler, uzun vadeli görsel iyileşmeyi kolaylaştırabilecek fırsatların kaçırılmasına neden olabilir. *Eagleman (2015) "gözün biyoloji yoluyla geliştiğini ancak görsel korteksin deneyim yoluyla geliştiğini"* belirtmektedir. Çok daha önceleri Farel ve Hooper (1995) deneyimin, görsel korteksin normal bağlantı kalıplarını geliştirip geliştirmeyeceğini ve nasıl etkileyebileceğini araştırmış ve şu sonuca varmıştır: *"Eğitim sınırlı (kri-tik) bir gelişim döneminde etkilidir. Görme sistemi için bu dönem bebeklik dönemine eşdeğerdir."* (Lantzy, 2018, s. 33).

6.1.Görsel Becerilerin Geliştirilmesi:

Basit görsel becerilerin bileşenleri vardır; fiksasyonu (sabitleme), takip etmeyi, bakışı kaydırmayı, taramayı, yerleştirmeyi ve izlemeyi içerir. Görsel inceleme davranışları ise görsel materyali incelemeyi, tanımlamayı, eşleştirmeyi içerir. Görsel olarak yönlendirilen motor davranışlar ise görsel hedeflere doğru uzanmayı, ona doğru dönmeyi ve engeller arasında hareket etmeyi geliştirmeyi amaçlar. Basit görsel becerilerin geliştirilmesi müdahale basamaklarının temelini oluşturur.(Steendam, M., 2015, s. 805-806).

6.2.Habilitasyon:

Habilitasyon; çevresel uyarlamalar, aktivite düzenlemeleri ve evde ya da toplulukta çocuk için hareketlilik eğitimi konusunda tavsiyelerin ve eğitimin sağlanmasını içerir. Bu uygulamaların odak noktası, çocuğun işlevini en üst düzeye çıkarmak, çocuğun görsel işlevlerini destekleyen ortamları veya koşulları belirlemek ve sağlamaktır. Habilitasyon müdahalelerinin çoğu, bakım veren kişiyi çocuğun yaşamının her alanında çocuğun yanında konumlandığından bakım veren kişinin eğitimini önemli bir bileşen olarak belirlemiştir (Weden ve ark., 2023; Duke ve ark., 2021; Philip, 2017; Tsirka ve ark., 2020).

Amaçlanan habilitasyon faaliyetlerinin başarılı bir şekilde tamamlanmasını kolaylaştırmak için oda aydınlatma düzeyini ayarlanması oldukça önemlidir. Doğal ışığın etkisinin farkında olunmalıdır. Ortam, çocuğun kalabalık görsel ortamla başa çıkabilmesi için işlevsel kapasitesi dahilinde basitleştirilmelidir. Ortam en iyi şekilde ayarlanmadığında, çeşitli çevresel uyaranların (ses, koku, dokunma gibi) çocuğun görsel davranışı üzerinde etkili olacağı bilinmelidir. (Steendam, M., 2015, s. 801).

Örneğin; Renkli çadır müdahalesi, kontrastı veya dağınıklığı ortadan kaldıran, kontrollü bir alan sunan, görsel işlevleri harekete geçirmek ve dikkat kapasitesi oluşturmak için tek tip bir arka plan rengi sunan bir çadır olarak tanımlanır. Bu müdahale; sınırlı görsel işlevleri olan, zayıf görsel farkındalığı olan ve çok sayıda engeli olan tıbbi açıdan karmaşık çocuklar için oluşturulmuştur (Weden ve ark., 2023; Little ve Dutton, 2015; Pilling ve Little, 2020).

6.3.Görsel Uyaranların Çeşitliliği:

CVT'lı birçok çocuk belirli bazı görsel uyaranlara diğerlerinden daha fazla bakmayı tercih eder ve bunlar motive edici uyaranlar olarak değerlendirilir. Çocuğu motive edici uyaranlar; görsel becerilerin çalışılmasına, daha az tercih edilen uyaranlara göre daha büyük oranda yardımcı olur. Daha az tercih edilen uyaranlar başlangıçta çocuğu etkileşime girmeye motive etmese de, bir görsel beceri

geliştirildiğinde, bunun daha geniş ve daha çeşitli görsel uyaran yelpazesinde özellikle de tanıdık veya tipik (sade) ortamlarda kullanımını teşvik etmek önemlidir. Günlük yaşamda görsel uyaranların miktarı çok fazladır ve çocuğun kendiliğinden tepki vereceği uyaranların kapsamını genişletmek önemlidir. Örneğin; çocuğun sık oynamayı tercih ettiği kırmızı renkli bir oyuncak araba motive edici uyaran olarak kullanılabilir ve kıyafetler, kaşık-çatal, kırtasiye malzemeleri bu renkten seçilerek objelerde çeşitlilik sağlanabilir (Steendam, M., 2015, s. 807).

6.4.Ortam ve Materyal Seçimi:

Beyin hasarı olan çocuklar genellikle gelen uyaranları düzgün bir şekilde filtreleyemezler. Bazı çocuklar tipik uyaranlardan kolayca etkilenebilirler. Çevre, çocuğu aşırı uyarmadan etkileşime geçilmelidir, çünkü aşırı uyarıldığında çocuk hiçbir şeyi işleyemez ve içine kapanabilir veya hiperaktif hale gelebilir. Uyaranların doğru dengesini içeren bir öğrenme ortamı; uyaranların doğru işlenmesine, içsel olarak organize edilmesine ve entegre edilmesine olanak tanıyan düzeyde dikkati teşvik eder. Bu sayede değerlendirme sırasında öğrenme için en uygun ortam ortaya çıkar. Başlangıçta, genellikle arka plan deseni veya sesi olmadan dağınıklığın giderilmesi gerekir. Tipik/Tanıdık ortamdan yavaşça unsurlar eklenerek karmaşık ortamlara geçilebilir (Steendam, M., 2015, s. 810).

Çocuğun dikkatini görme müdahalesine çekmek için birçok materyal kullanılabilir. Güçlü görsel çekicilik, yeterli boyut ve küçük ayrıntıların bulunmaması, parlak, siyah-beyaz desenler, fosforlu ve parlak renkler içeren kartonlar gibi materyaller görme eğitiminin vazgeçilmezleridir. Bununla birlikte, temel görsel dikkat becerileri oluşturulduktan sonra, çocuğun doğal ortamında yaygın olarak bulunan malzeme ve oyuncakların yavaş yavaş tanıtılması, böylece çocuğun gün boyunca bu öğelerle görsel beceriler konusunda tekrarlanan pratikler yapması önemlidir. Tüm materyallerdeki ayrıntıların görme keskinliği eşiğinin üzerinde olduğundan emin olunmalıdır. Dikkat çekmek için hareketi kullanın. Malzemeleri geliştirmek için en uygun renk ve kontrastı kullanın. Görmeyi desteklemek veya görme yerine kullanılmak üzere diğer tüm duyuları kullanın: işitsel, dokunsal, propriyoseptif, vestibüler ve koku alma. Görsel alan ve konuşma hızı çocuğun işleme ve algılama hızına göre ayarlanmalıdır (Steendam, M., 2015, s. 812).

6.5.Gelişime Uygun Etkinlikler ve Oyun Aktiviteleri:

Okul öncesi veya anaokulunda yaygın olarak kullanılan oyunlar, çalışma sayfaları ve yapı malzemeleri gibi etkinliklerin kullanımı kolaydır ancak bu etkinlikler çocuğa ve çocuğun gelişim düzeyine uygun olmalıdır. Bu etkinliklerin çoğu, özellikle oyun materyalleri oldukça görsel odaklıdır. Çeşitli uyarlamalarla bu ma-

teryaller görme engelli çocuklar tarafından da kullanılabilir hale getirilebilir. Görsel ayrıntılar; işlevsel bir keskinlikle, artırılmış kontrastla veya dokunarak erişilebilen belirli özelliklerle donatılarak görsel girdi kolaylaştırılabilir. Örneğin; tahta oyun bloklarının renkli kısımlarını sıralamak, çalışma sayfasındaki renkleri sıralamaktan çok daha ilginç olabilir. Bu tür gelişimsel materyallerin kullanılması görsel öğrenme görevlerinin yerine getirilmesini geliştirebilir ve çocuğun görme çalışmalarına duyacağı ilgiyi teşvik edebilir. Daha büyük çocuklar için bir mağazanın logosunu kullanmak veya bir sıralama oyununda araba modeli seçmek şeklinde dikkat çekici hale getirilebilir. Yeni görsel becerilerin öğrenilmesini teşvik eden aktivitelerin çekici olması ve stres yaratmaması tercih edilmelidir (Stendam, M., 2015, s. 815).

Teknolojinin CVI'lı çocuklarda kullanımı tüm bu aktivitelere yeni bir soluk getirirken video oyunları benzersiz bir müdahale türü haline gelmiştir. Bu oyunlar, dinamik görsel uyarımlar sunarken aynı zamanda kognitif becerilerin sınırlarını zorlayan bir format kullanır (Ciman ve ark., 2018). Dinamik görsel uyarımlar ve kognitif mücadelenin bu entegrasyonu, video oyunu müdahalesini diğer tüm görsel uyarım müdahalelerinden farklılaştırır. Video oyunu müdahalesi aynı zamanda çocuğa anında geri bildirim sağlaması ve görevlerin zorluğunun çocuğun performans puanına göre nesnel olarak değiştirilmesi açısından da benzersizdir. Ciman ve arkadaşlarının (HelpMe! ve CatchMe!) olarak tanımladıkları video oyunları, çocuğun görsel beceri performansına, problem çözme ve karar verme becerilerine göre ilerleyen kademeli, ekran etkinlikleri sunmaktadır. Bu video oyunları, müdahaleyi sistematik olarak uyarlamak için göz izleme verilerini entegre etmenin benzersiz bir yöntemini sunarken aynı zamanda görme becerilerinin objektif analizini de sağlamaktadır (Weden ve ark., 2023).

6.6.Görsel Yönlendirmeli Motor Becerileri Geliştirmeye Yönelik Müdahale:

Görsel olarak yönlendirilen motor görevler; el-göz koordinasyonunu, göz-ayak koordinasyonunu ve vücudun çevrede yönlendirilmesini içerir. Sahip olabilecekleri motor bozuklukların yanı sıra, CVI'lı çocuklar görsel bilgiye dayalı motor becerilerini kullanmada verimsiz olabilirler. Görmeyi hemen hemen hiç kullanmayan bir çocuğun müdahale programında, öncelikle yalnızca görsel aktivitelerle çalışılıp, görme ve motor becerilerinin birlikte kullanımının dikkatli bir şekilde oluşturulmasına ihtiyacı vardır. Çocuğun vücudunu daha motive edici bir görsel hedef haline getirecek bazı fikirler şunlardır:

1. Parlak veya fosforlu renkleri olan eldivenler giydirmek
2. Tıraş kremi veya parmak boyasıyla boyama

3. Ellerle ortak oyun oynamak
4. Çocuğun eline parlak renkli ve titreşimli bir oyuncak koymak
5. Çocuğun elleri veya ayakları arasına alüminyum folyo koymak
6. Vücudunun bazı bölgelerine oyuncakla dokunmak, çocuğu davet etmek
7. Dokunmayı hissederken oyuncağı bakmak

Görme fonksiyonunu kendiliğinden kullanan çocuklar, eğer motor gelişimleri izin veriyorsa, görmeyi genellikle ulaşma veya kavrama ile birleştirmeye hazırdırlar. Çok sayıda pratik ve tekrar, görsel olarak yönlendirilen zayıf motor becerileri geliştirmek için en iyi müdahaledir (Steendam, M., 1989).

7. KAYNAKÇA:

- Bennett, CR., Baue, CM., Bailin, ES., Merabet, LB. (2020). Neuroplasticity in cerebral visual impairment (CVI): assessing functional vision and the neurophysiological correlates of dorsal stream dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 108: 171–81.
- Ciman, M., Gaggi, O., Sgaramella, TM., Nota, L., Bortoluzzi, M., & Pinello, L., (2018). Serious games to support cognitive development in children with Cerebral Visual Impairment. *Mobile Networks and Applications*, 23(6), 1703–1714.
- Chokron, S ve Dutton, GN (2016). Impact of Cerebral Visual Impairments on Motor Skills: Implications for Developmental Coordination Disorders. *Front. Psychol.* 7:1471. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01471
- Delay, A., Rice, M., Bush, E., Harpster, K. (2023). Interventions for children with cerebral visual impairment: A scoping review. *Dev Med Child Neurol.* 2023; 65(4): 469– 478. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15431>.
- Duke, RE., Chimaeze, T., Kim, MJ., Ameh, S., Burton, K., & Bowman, R. (2021). The Effect of Insight Questions Inventory and Visual Support Strategies on Carer-Reported Quality of Life for Children With Cerebral Palsy and Perceptual Visual Dysfunction in Nigeria: A Randomized Controlled Trial. *Front Hum Neurosci*, 15, 706550. 10.3389/fnhum.2021.706550
- Dutton, GN. (2009). 'Dorsal stream dysfunction' and 'dorsal stream dysfunction plus': a potential classification for perceptual visual impairment in the context of cerebral visual impairment? *Dev Med Child Neurol.* 2009 Mar;51(3):170-2. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03257.x. PMID: 19260930.
- Dutton, G. N., Calvert, J., Ibrahim, H., Macdonald, E., McCulloch, D. L., Macintyre-Béon, C., & Spowart K. (2010). Impairment of cognitive vision: Its detection and measurement. In G. N. Dutton & M. Bax (Eds.), *Visual impairment in children due to damage to the brain* (pp. 117–128). London: Mac Keith Press.
- Dutton, GN., Bowman, R., Fazzi, E. (2014). Visual function. In B. Dan, M. Mayston, N. Paneth, & L. Rosenbloom (Eds.), *Cerebral palsy: Science and clinical practice*. London: Mac Keith Press.
- Dutton, CN. (2015). Disorders of the Brain and How They Can Affect Vision. *Vision and the Brain*. Chapter 3. 10.Eagleman, D. (2015). *The brain: The story of you*. New York, NY: Pantheon Books.
- 11.Fazzi, E., Molinaro, A & Hartmann, E. (2015). The Potential Impact of Visual Impairment and CVI on Child Development. *Vision and the Brain*. Chapter 4.

- 12.Fazzi, E., Micheletti, S., Calza, S., Merabet, L., Rossi, A., Galli, J. (2021). Early visual training and environmental adaptation for infants with visual impairment. *Developmental Medicine and Child Neurology*.
- 13.Lantzy, CR. (2017). *Cortical Visual Impairment. An Approach to Assessment and Intervention*, 2nd Edition-American Foundation for the Blind Press
- 14.Lueck, A. H. (2004). Overview of functional evaluation. In A. H. Lueck (Ed.), *Functional vision: A practitioner's guide to evaluation and intervention* (pp. 96–97). New York: AFB Press.
- 15.Lueck, AH., Chokron, S., Dutton, GN. (2023). Commentary: Profiling Children With Cerebral Visual Impairment (CVI) Using Multiple Methods of Assessment to Aid in Differential Diagnosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2023 Oct;47:101070. doi: 10.1016/j.spn.2023.101070. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37919040.
- 16.Little S, & Dutton GN (2015). Some children with multiple disabilities and cerebral visual impairment can engage when enclosed by a 'tent': Is this due to Balint syndrome? *British Journal of Visual Impairment*, 33(1), 66–73.
- 17.Ortibus, E., Fazzi, E., Dale, N. (2019). Cerebral Visual Impairment and Clinical Assessment: The European Perspective. *Seminars in Pediatric Neurology*. Volume 3. Pages 15-24, ISSN 1071-9091. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2019.05.004>. ([https:// www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071909119300403](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071909119300403)).
- 18.Pilling, RF., Allen, L., Bowman, R., Ravenscroft, J., Saunders, KJ & Williams, C. (2022). 'Clinical assessment, investigation, diagnosis and initial management of cerebral visual impairment: a consensus practice guide', *Eye*. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02261-6>
- 19.Pilling RF, & Little SM (2020). Evaluation of the role of the colour tent in vision stimulation for children with complex disabilities and cerebral visual impairment: A feasibility study. *British Journal of Visual Impairment*, 38(1), 104–114.
- 20.Salavati, M., Rameckers, EA., Waninge, A., Krijnen, WP., Steenbergen, B., van der Schans, CP. (2016). Gross motor function in children with spastic Cerebral Palsy and Cerebral Visual Impairment: A comparison between outcomes of the original and the Cerebral Visual Impairment adapted Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88CVI). *Res Dev Disabil*. 2017 Jan;60:269-276. doi: 10.1016/j.ridd.2016.10.007. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27771178.
- 21.Sánchez-González, JL., Llamas-Ramos, R., Llamas-Ramos, I. (2022). Robotic Systems for the Physiotherapy Treatment of Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 22;19(9):5116. doi: 10.3390/ijerph19095116.
- 22.Shaikh, AG., Zee, DS. (2018). Eye Movement research in the twenty-first century— a window to the brain, mind, and more. *Cerebellum* 2018; 17: 252–8.

- 23.Steendam, M. (1989). *Cortical visual impairments: A handbook for parents and professionals*. Sydney, Australia: Royal Blind Society of New South Wales.
- 24.Steendam, M. (2015). *Improving Functional Use of Vision for Children with CVI and Multiple Disabilities*. Lueck, AH ve Dutton, GN. *Vision and the Brain*. chapter 21. *Vision and the Brain: Understanding Cerebral Visual Impairment in Children* is copyright © 2015 by AFB Press, American Foundation for the Blind, 2 Penn Plaza, Suite 1102, New York, NY 10121.
- 25.Tsirka, A., Liasis, A., Kuczynski, A., Vargha-Khadem, F., Kukadia, R., Dutton, G. et al. (2020). Clinical use of the Insight Inventory in cerebral visual impairment and the effectiveness of tailored habilitational strategies. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:1324–
30. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14650>.
- 26.Weden, K., DeCarlo, DK., Barstow, E. (2023). A Scoping Review of Intervention for Pediatric Cerebral Visual Impairment: Calling All Pediatric Occupational Therapists. *Occup Ther Health Care*. 2023;37(3):326-356. doi: 10.1080/07380577.2023.2172761. Epub 2023 May 4. PMID: 37139689; PMCID: PMC10950195.
- 27.Yu, JL., Dong, Y. (2011). An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr*. 2011 Aug;7(3):199-204. doi: 10.1007/ s12519-011-0290-8. Epub 2011 Aug 7. PMID: 21822987.



BÖLÜM 23

Nar ve Sağlığımız

Gülcan Arusoğlu¹

¹ Doç. Dr., Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

GİRİŞ

Antioksidanlar, spesifik bir yapıdaki oksidasyon reaksiyonlarını indirgeyen kimyasallardır. Oksidasyon reaksiyonları, elektron transferi gerektiren kimyasal reaksiyonlardır. Bitkiler organik antioksidan içeren kimyasallar açısından son derece önemli kaynaklar olduklarından bitkilerden elde edilen polifenol antioksidanları içeren diyetlerin sağlık açısından son derece önemli oldukları gösterilmiştir. Serbest radikaller ise çiftleşmemiş elektronlar içeren atomik veya moleküler türlerdir. Çiftleşmemiş elektronlar, genellikle yüksek derecede reaktiftir ve kimyasal reaksiyonlarda yer alma eğilimi gösterirler. Narda bulunan en önemli antioksidanlar taninler, antosiyaninler ve ellagik asittir. Taninler, proteinlere veya diğer moleküllere bağlanabilen ve proteinleri çöktirebilen, bitkiye acı tat veren bitki polifenolleridir. Çok yüksek sayıda hidroksil grubu içerdiklerinden hidrolize olabilirler ve molekül ağırlıkları 500 ile 20000 arasında değişmektedir. Bu, güçlü polifenol antioksidan, ellagik aside yıkılmaktadır. Ellagik asit, nar suyu ekstraksiyon işleminde ortaya çıkan ve vücudumuz tarafından emilmeyen yan ürünlerdir. Nar ekstraktları, nar suyuna göre şeker, kalori veya katkı maddesi içermeyen ancak sağlık açısından yararlı olan maddelerdir. Nar ekstraktının çoğunluğunu ellagik asit oluşturmaktadır ve Narda, özellikle taninlerden punikalagin, serbest radikallerin tutulmasından sorumlu olan antioksidandır. Narda bulunan antosiyaninler ise delfinidin, siyanidin ve pelargonidindir (1).

Nar Suyu ile Yapılan Çalışmalar ve Nar Suyunun Önemi

İçeceklerin çoğu yüksek polifenol içeriğinden dolayı antioksidan güçlerinin olduğunu beyan ederler. En iyi nar çeşidinden elde edilen nar suyu araştırmaları, güçlü antioksidan aktivitelerinin olduğuna ve ilintili sağlık yararları olduğuna işaret eder. Antioksidan kapasite açısından meyve suları büyükten küçüğe doğru sıralandığında: NS > kırmızı şarap > üzüm suları > yaban mersini suyu > siyah kiraz suyu > açai suyu > kızılçık suyu > portakal suyu > buzlu çaylı içecekler > elma suyudur. In vitro antioksidan güç, in vivo biyolojik aktiviteyi göstermese de en güçlü içeceklerle (nar suyu ve kırmızı şarap) ilgili uyumlu klinik çalışmalar mevcuttur (15, 17).

Nar suyu ile yapılan önemli bir çalışmada nar suyunun antioksidan aktivitesi 4 farklı yöntemle (ABTS= 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolin -6-sülfonik asit; DPPH= 2,2 difenil-1-pikrilhidrazil ile serbest radikal tutucu kapasite; DMPD= N,N-dimetil-p-fenilendiamin ve FRAP= Ferrik düşürücü antioksidan güç) incelenmiş, kırmızı şarap ve yeşil çayla karşılaştırılmıştır. Çıkan sonuca göre ticari nar suyu, kırmızı şarap ve yeşil çaya (6-8 TEAC) göre 3 kat daha fazla antioksidan aktivite (18-20 TEAC= Troloks değeri antioksidan aktivite) göstermiştir.

Green-Valley Packers firması tarafından üretilen ticari nar suyunun nar kabuğu içermesi nedeniyle elle sıkılan nar suyuna göre 1500-1900 mg/L oranında hidrolize edilebilir nar suyu taninlerinden punikalagini içerdiği, bu nedenle de yeşil çaya göre daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur (5).

Bir antioksidanın kaliteli olarak değerlendirilebilmesi serbest radikalleri ne kadar nötralize ettiğiyle ilişkilidir. İçeceklerde antioksidan değerlendirmesi yapıldığında nicel ve nitel değerlerine bakılmaktadır. Nicel olarak değerlendirildiğinde bir bardak nar suyunun kırmızı şaraba göre %17 daha fazla polifenol antioksidan içerdiği saptanmıştır (6.1 mM'e karşı 5.2 mM) (5). Kalite değerlendirmesi ise antioksidanların ne kadar efektif olduklarıyla ve serbest radikalleri ne kadar nötralize ettikleriyle ilişkilidir. Serbest radikal nötralizasyon testinde (yüksek doğruluk veren DPPH metodu) nar suyunun birebir % 100 serbest radikalleri kırmızı şaraba göre %54 daha fazla nötralize ettiği bulunmuştur. Bu, nar suyunun kırmızı şaraba göre sadece daha fazla polifenol antioksidan içermesi değil, aynı zamanda nar suyundaki her antioksidan molekülünün şarapta birebir karşılık gelen antioksidan molekülüne göre daha güçlü ve etkili olması anlamına gelmektedir (6).

Nar suyunun tam kanda ve izole lipoproteinlerde (HDL ve LDL) lipoperoksidasyona karşı güçlü etkisi, sağlıklı gönüllü erkeklerde ve aterosklerotik apolipoprotein E eksikliği (E^0) olan farelerde incelenmiştir. İki haftadan az tüketim ve 14 haftalık tüketim süreleri karşılaştırmalı olarak takip edildiğinde sağlıklı gönüllü erkeklerde nar suyu tüketimi, LDL agregasyonunda ve serum paroksonaz aktivitesinde %20 oranında azalma göstermiştir. E^0 farelerinde nar suyu tüketiminden sonra LDL'nin makrofajlar tarafından oksidasyonunda %90 oranında, farelerde aterosklerotik lezyonda %44 oranında azalma görülmüştür. Bu etki, hücrel lipit peroksidasyonu ve süperoksit salınımının azalmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak farelerde ve sağlıklı insanlarda iki hafta süreyle diyetlerine nar suyu eklenmesi ile güçlü antiaterojenik etki sağlanmıştır (2).

Nar suyu tüketiminin erkeklerde ilk basamak tedavi sonrası prostat spesifik antijeninin (PSA) ilerlemesine olan etkisi incelenmiştir. *Prostat kanserli hastalarda yapılan plasebo kontrollü bu çalışmada prostat spesifik antijeninin (PSA) ikilenme zamanı uzamış, apoptoz ve oksidatif strese azalma olduğu görülmüştür.* Bu çalışma radyoterapi veya ameliyat sonrası PSA'yi yükselen erkeklerde yürütülen iki aşamalı bir faz II çalışmasıdır. Hastaların, hastalık ilerlemesine kadar 15 ile 54 ay süreyle günlük 240 ml nar suyu tüketmeleri sağlanmıştır. Klinik sonuçlanım noktası serum PSA'da etkin ve güvenilir bir sonuç vermiştir. Prostat spesifik antijeninin ikilenme zamanı uzamış ve herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Bu çalışma prostat kanserli hastalarda nar suyu ile yapılan ilk çalışmadır.

Prostat kanseri hücrelerinin (LNCaP) çoğalmasında %12 oranında bir azalma, apopitozda %17 ve serum nitrik oksitte %23 oranında bir artış görülmüş ve sonuçların hepsi istatistiki olarak önemli bulunmuştur. İnsanlarda farklı dozlarda nar ekstraktı kullanılarak doz-yanıt eğrisine bakılmış ve sonuç alınmıştır. Daha sonra farelere, insanlardan kanser hücreleri aktararak 3 ayrı grup oluşturulmuş; kontrol grubuna su, 2. gruba %1'lik ve 3. gruba da %2'lik nar ekstraktı verilmiştir. Prostat spesifik antijeninde düşme ve kanser ilerlemesinde yavaşlama 2. grupta kendini daha çok göstermiştir (3).

Yapılan başka bir çalışmada ateroskleroza ilerlemiş, apolipoprotein E eksikliği olan farelere nar suyu verilerek olabilecek etkiler incelenmiş ve nar suyundan elde edilen tanin fraksiyonlarının antiaterosklerotik aktivitesi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmada 2 ay süreyle içme sularına nar suyu eklenen farelerde kontrol grubuna göre makrofajlardan okside LDL kolesterol alımında (%31), kolesterol esterifikasyonunda ve serum paroksonaz aktivitesinde istatistiki olarak önemli oranda düşme görülmüştür. Plaseboyla tedavi edilen gruba oranla plak yapımında, en az %17 azalma görülmüştür. Nar suyundan elde edilen tanin fraksiyonları, aterosklerotik lezyon büyüklüğünde ve plazma lipid peroksidasyonunda azalma sağlayarak anlamlı oranda antiaterojenik aktivite göstermiştir. Nar suyu aynı zamanda okside LDL'nin arter duvarlarında toplanmasını ve yapışmasını engellemiştir (4).

Yapılan başka bir çalışmada ise nar suyunun makrofaj köpük hücre oluşumunu ve aterosklerotik lezyonların gelişmesini inhibe etmiştir. Bu inhibisyon hidroksimetilglutaril koenzim A (HMGCoA) redüktaz seviyesinde değildir. Makrofajlarda kolesterol biyosentezinin %50 oranında baskılanması ve okside LDL'nin %40 oranında indirgenmesi istatistiksel olarak önemlilik göstermiş ve hücrel kolesterol birikiminde ve köpük hücre oluşumunda azalma ile sonuçlanmıştır (7).

Yaşları 62 ile 70 arasında değişen 10 hipertansiyonlu hastaya (ortalama tansiyonları $155 \pm 7/83 \pm 7$ mmHg) (serum glukozları 126 mg/dl) (7 erkek + 3 kadın) %100 nar suyu 2 hafta süreyle verilmiştir (50 ml, 1.5 mmol toplam polifenol/gün). İki hafta önce ve sonrasında ACE aktivitesi ölçülmüştür. İki hafta sonra nar suyu içen 10 kişiden yedisinde ACE aktivitesi (Anjiotensin converting enzyme- Anjiotensin dönüştürücü enzim) önemli oranda (%36) düşüş göstermiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzim, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştüren enzimdir. Anjiotensin II, vücutta sodyum ve su tutulumu sağlayarak hipertansiyona neden olan güçlü bir vazokonstriktördür, oksidatif stres üzerinde inhibe edici etkisi olduğuna işaret edilmektedir. Sistolik kan basıncında ise %5 düşüş olduğu gözlenmiştir (8, 9).

Bilindiği gibi nitrik oksit organizmada doğal olarak üretilir ve sağlıklı kan akışının sağlanması gibi birçok vücut işlevinde faydalı etkisi vardır. Nitrik oksit eksikliği ateroskleroz oluşumuna katkı sağlar. Yapılan başka bir çalışmada aterosklerotik şartlar altında nar suyunun nitrik oksit seviyesi veya ateroskleroz indikatörlerinin nasıl etkileneceği hiperkolesterolemik farelerde ve ayrıca in vitro olarak araştırılmıştır. Nar suyu hücre kültüründe nitrik oksidi anlamlı oranda artırmış, stresle ilişkili gen ekspresyonunu ve ateroskleroz gelişimini azaltmıştır. Bu sonuçlar farelerde nar suyunun önleyici ve terapötik bir tedavi amacı olarak kullanıldığında ortaya çıkmıştır. Farelerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunda, aterosklerotik plak boyutu ve fom hücrelerinin oluşumunda, anlamlı oranda azalma görülmüştür. Bu kanıt nar suyunun ateroskleroz gelişiminde, erken ve ilerlemiş aşamada faydalı olduğunu güçlü olarak ortaya koymaktadır (10).

Yapılan başka bir çalışmada nar polifenollerinin etkisini, LDL ile direkt etkiye girerek ve/veya arteriyel makrofajlarda polifenol birikimi ile indirek olarak sağlayabildiği bulunmuştur. Nar polifenoller, makrofajlarda okside LDL oluşum kapasitesini azaltır. Reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) tutarak oksidasyonu inhibe eder. Böylece makrofaj lipit peroksidasyonu ve lipit peroksitten zengin makrofaj oluşumu inhibe edilmiş olur (11).

Farklı bir çalışmada, potent tanin ve antosiyanin içeren nar suyu tüketiminin karotid arter stenozu olan aterosklerotik hastalardaki etkisine bakılmıştır. Karotid lezyonların progresyonuna ve oksidatif stres ve kan basıncında değişim olup olmadığına bakılmıştır.

Bir yıl süreyle 10 hastaya nar suyu, bunların 5'ine ise 3 yıla kadar nar suyu tüketimlerine devam etmeleri önerilmiştir. Kan örnekleri çalışma öncesinde ve nar suyu tüketimleri boyunca alınmıştır. Nar suyu tüketmeyen kontrol grubunda IMT (intima-media kalınlığı=IMK) 1 yıl içinde %9 oranında artmıştır. Nar suyu tüketen grubun IMK'nda ise 1 yıl sonra %30'a varan anlamlı oranda azalmalar görülmüştür. Hastaların serum paroksonaz aktivitesi (PON1) %83 oranında artarken LDL bazal oksidatif durumu tüketimden 12 ay sonra %90 oranında azalma göstermiştir. Bir yıllık tüketimden sonra okside LDL serum antikorlarında %19 azalma görülmüş, serum total antioksidan statüsü (TAS) %130 artmış ve sistolik kan basıncında %21 oranında düşüş görülmüştür. Üç yıllık tüketimin farklı bir etki yaratmadığı ve optimal etkinin 1 yıldan sonra gözlemlendiği ortaya çıkmıştır. Bu etkiler, nar suyunda güçlü antioksidan özellikler gösteren polifenollere bağlanmaktadır. Yapılan çalışmadaki tüm parametreler 1 yıllık tüketim sonrası alınmıştır. Üç yıla kadar varan uzun süreli tüketimlerin IMK ve serum POS₁ aktivitesi

üzerinde herhangi bir ilave katkısı bulunmazken serum lipit peroksidasyonu 3 yıllık tüketimden sonra %16 oranında düşürmüştür (12, 16).

Interlökin (IL)-1 β , osteoartritte (OA), kıkırdak ve eklem dejenerasyonunda rol alan matriks metalloproteinazların (MMPs) ekspresyonunu sağlamaktadır. Nar ekstraktının son zamanlarda farklı hastalık modellerinde anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmektedir. Ancak hiçbir çalışma nar ekstraktının eklem kıkırdak sorunlarını önleyebileceğini göstermemektedir. Bu çalışma, narın interlökin-1b (IL-1b) (pro-inflamatuar) protein molekülünün OA'te kıkırdak dejenerasyonunda anahtar bir rolü olduğunu araştırmak için yapılmıştır. Osteoartritte nar ekstraktı veya bileşiklerinin kıkırdak dejenerasyonunu inhibe edebileceği ve eklem bütünlüğü ve fonksiyonunu devam ettirmede kullanılabilecek bir besin desteği olabileceği sonucuna varılmıştır (13).

Neonatal hipoksik-iskemik beyin hasarı morbidite ve mortalite için önemli bir nedendir, koruma ve tedavi için etkili tedavi yapılmasını önlemektedir. Son zamanlarda polifenollerden zengin bileşiklerin diyetle ilavesinin yetişkin iskemik ve Alzheimerli hayvan modellerinde nöroprotektif etki oluşturduğunu göstermiştir. Farelerde nar suyu ilavesinin, doğumdan yedi gün sonra histolojik değerlendirmesi (doku kaybı yüzdesi), 24 saat sonra da biyokimyasal değerlendirmesi (kaspaz-3 aktivasyonu) yapılmıştır. Beynin her üç bölgesinde diyetle nar suyu ilavesinin ciddi oranda beyin dokusu kaybını önlediği (>%60) gösterilmiş, nar suyunu en fazla tüketenlerde ise etki en fazla oranda görülmüştür ($p \leq 0.0001$). Nar suyunun hipokampüste kaspaz-3 aktivasyonunu %84 oranında ve kortekste %64 oranında azalttığı bulunmuştur. Tedavi edilen grubun plazmasında nar suyunda bulunan polifenol bileşik olan ellagik aside rastlanmıştır. Postnatal 7. günde tek taraflı bağlanmış karotidlerde 45 dakika içinde %8 oranında oksijen geçişi olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar nar suyu ile yapılan maternal diyet ilavesinin neonatal beyinlerde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (14).

Bitkinin kök ve gövde kabuklarının dışında drog olarak kullanılan çiçekleri, meyve usaresi ve meyve kabukları, tanen, antosiyanin, flavonoid gibi fenolik maddeler ile steroid östrojenler, C vitamini, organik asitler, şekerler, ursolik asit, betulik asit ve pektin gibi etken maddeleri içermektedir. Bu bileşiklerden dolayı çiçekler, meyve usaresi ve meyve kabukları antimikrobiyal, antiviral, antikanserijen etki göstermektedir (18).

Fermente nar suyu, insan meme kanseri hücre dizileri MCF-7 (1970 yılında 69 yaşındaki Kafkasyalı bir kadından izole edilen meme kanseri hücre dizisi) ve MB-MDA-231'de taze nar suyuna kıyasla iki kat antiproliferatif etkiye sahiptir.

Ayrıca nar çekirdeği yağı MCF-7 hücrelerinin çoğalmasının %90 oranında engellenmesine neden olmuştur (19).

Başka bir çalışmada (19) konsantre nar suyunun kalp hastalığı risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. Hiperlipidemili 22 tip 2 diyabetik hastaya konsantre nar suyu uygulanması TK, LDL-K, LDL-K:HDL-K oranı ve TK:HDL-K oranını önemli ölçüde azaltabildi. Ancak serum TG konsantrasyonunu azaltamadı.

Nar ve türevlerinin anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eden ilaçlar, antihipertansifler, karbamazepin, varfarin, rosuvastatin ve tolbutamid ile etkileşime girebileceği bilinmeli ve dikkatli olunmalıdır. Özetle narın farklı kısımlarında bulunan punikalagin ve punikalın başta olmak üzere bazı biyoaktif maddeler narı bu kadar eşsiz kılan temel faktörlerdir. Nar, bu maddelerin meyveye kazandırdığı işlevler nedeniyle sağlığın korunmasında ve sürdürülmesinde etkin rol oynar. Narın günlük diyetle dahil edilmesi tavsiye edilir (20).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Görüldüğü üzere narın antioksidan bileşimi ve biyoyararlanımı ile ilgili birçok çalışması olmakla beraber kardiyovasküler alanda, kanserde, erektil disfonksiyonda, diyabette de çalışmaları mevcuttur.

- Narın yenilebilir bölümü anti-inflamatuar ve antioksidan aktivite gösteren antosiyaninlerden zengindir.
- Kanserle hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, nar tüketiminin antikarsinojenik etki gösterebileceği belirtilmektedir.
- Narda bulunan 3 majör potent antioksidan aktivite gösteren antosiyanin; delfinidin, siyanidin ve pelargonidindir.
- Fare ve insan çalışmalarında ise potansiyel bir terapötik ve kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) kemopreventif adjuvan etkisi olabileceği belirtilmektedir.
- Antosiyaninlerin, lipid peroksidasyonunda etkili inhibitörler olduğu, nitrik oksit (NO) üretiminde etkili ve farklı model sistemlerde nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini indükleyebileceği belirtilmektedir.
- Nardaki antosiyaninlerin vitamin E, askorbik asit ve β -karotenden daha fazla antioksidan kapasitesi olduğu gösterilmiştir.
- Nar, çeşitli kanser türlerinin, kardiyovasküler hastalıkların, osteoartrit, romatoid artrit ve diğer hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca yara iyileşmesini iyileştirir ve üreme sistemine faydalıdır.

KAYNAKLAR

1. Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* (2002);50(1):166-71.
2. Aviram M., Dornfeld L., Rosenblat M. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71:1062-76
3. Pantuck A., Leppert J., Zomorodian N. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2006;12(13) July 1, 2006.
4. Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, Dornfeld L, Vaya J, Aviram M. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *Journal of Nutrition* (2001), 131(8): 2082-2089.
5. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* (2000), 48:4581-4589.
6. Aviram M. Pomegranate juice as a major source for polyphenolic favonoids and its most potent antioxidant against LDL oxidation and atherosclerosis. *Proceedings of the 11th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International* (2002) 523-528.
7. Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16 (2005) 570- 576.
8. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* (2001), 158: 195-198.
9. Aviram M, Rosenblat M , Gaitini D, Nitecki S , Hoffman A , Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition*, Volume 23, p 423 - 433.
10. De Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO, Crimi E, Mansueto G, Pignatola O, D'Armiento FP, De Rosa G, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C. Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and eNos activity at sites of perturbed shear-stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2005), 102 (13): 4896-4901.

11. Aviram M, Dornfeld L, Kaplan M, Coleman R, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Rosenblat M, Volkova N, Presser D, Attias J, Hayek T, Fuhrman B. Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: Studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* (2002), 28(2/3):49-62.
12. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition* (2004) 23: 423-433.
13. Ahmed S, Wang N, Hafeez B, Cheruvu V, Haqqi T. Punica granatum l. extract inhibits IL-1 β -induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF- κ B in human chondrocytes in vitro. [The American Society for Nutritional Sciences](#), Journal of Nutrition, September 2005, 135:2096-2102.
14. Loren D, Seeram N, Schulman NR, Holtzman D. Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatric Research*. June 2005, 57(6):858-864.
15. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, Heber D. Comparison of Antioxidant Potency of Commonly Consumed Polyphenol-Rich Beverages in the United States. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008, 56, 1415–1422.
16. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: Relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 187 (2006) 74.e1–74.e10
17. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, G. Nair M, Heber D. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16 (2005) 360– 367.
18. Uçurum Ö, Alkın E. 13-15 Mayıs 2011 Bilecik, 1. Nar Kongresi. Bilecik Şeyh Edebalı Üniversitesi Yayınları.
19. Zarfeshany A., Asgary S., Javanmard SH. *Adv Biomed Res*. 2014 Mar 25;3:100.
20. Develioğlu İA, Keser MG, Ünüsan N. Health Coming From Pomegranate. Union of Thrace Universities V. International Health Sciences Congress 2022, 1-2 December 2022 / Bandırma – Balıkesir / Türkiye.



BÖLÜM 24

Beslenme Modellerinin Sağlıklı Yaşlanma Üzerine Etkisi

Şeyma Nur Ercan¹ & Sevinç Bakan²

¹ Arş. Gör., Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
ORCID: 0000-0002-1533-4973

² Öğr. Gör. Dr., Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
ORCID: 0000-0002-8660-7756

1. Giriş

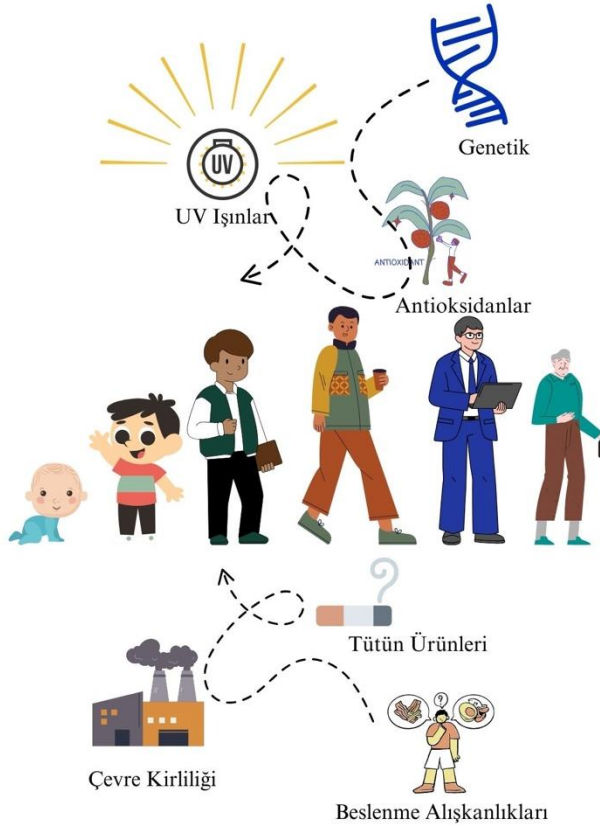
Tıp, bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte yaşlı yetişkinler önceki nesillere göre daha uzun yaşamaktadır. Ancak uzun yaşamak daha sağlıklı olmak anlamına gelmemektedir (Jivraj, Goodman, Pongiglione, & Ploubidis, 2020). Günümüzde ileriki yaşlarda sağlığın sürdürülerek sağlıklı yaşam süresinin uzatılması gerontoloji alanındaki araştırmaların odağı haline gelmiştir (Olshansky, 2018). Sağlıklı yaşlanma yaşlılıkta refahı sağlayan işlevsel yeteneği geliştirme ve sürdürme süreci" olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2017).

Bireylerin yaşam tarzı sağlık durumlarını olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Beslenme alışkanlığı, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi ve yaşlanma sırasında genel sağlık durumunun korunması için değiştirilebilir yaşam tarzı faktörlerinden biridir (Kieft-De Jong, Mathers, & Franco, 2014). Yaşlı yetişkinlerde sağlıklı bir beslenmeyi teşvik etmek, sağlıklarını ve işlevsel bağımsızlıklarını korumalarına yardımcı olmak için önemlidir. Diyeti, diyet örüntüsü analizi açısından incelemek, bireylerin tek besin veya besin grubu tüketmemesi nedeniyle daha önemlidir (Jacques & Tucker, 2001). Ayrıca, tek bir besin yerine besinlerin sinerjik ilişkisi fizyolojik ve bilişsel işlevi etkileyebilir (Schulze, Martínez-González, Fung, Lichtenstein, & Forouhi, 2018). Bu nedenle, besinler veya besin grupları yerine diyet örüntülerinin kanıtlarını incelemek, sağlıklı yaşlanma için daha anlamlı öneriler sağlayacaktır. Bu kitap bölümünde, sağlıklı yaşlanma üzerine beslenme türlerinin etkisi hakkında güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

2. Yaşlanma

Yaşlanma, kendi kendini organize eden sistemlerin bozulması ve çevreye uyum sağlama yeteneğinin azalması olarak tanımlanabilirse de, bu hala yeterince anlaşılmamış oldukça karmaşık bir biyolojik süreçtir (da Costa et al., 2016). Yaşlanma, zamanla hastalık ve ölüm riskini artıran çeşitli, zararlı değişikliklerin kademeli olarak birikmesidir (Keshavarz, Xie, Bano, & Ehninger, 2023). En geniş anlamıyla yaşlanma, yalnızca bir organizmanın yaşam süresi boyunca meydana gelen değişiklikleri ifade eder, ancak bunların meydana gelme hızı büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. İnsanlarda kırışıklıklar ve saçların beyazlaması gibi, bireyin yaşayabilirliğini etkilemeyen, zararlı olmayan değişikliklerle beraber zaman içinde bedensel işlevlerin ilerleyici bozulmasıdır. Normal insan yaşlanması kan basıncı, solunum döngüleri ve görme gibi çok çeşitli fizyolojik süreç ve anatomik yapıların kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak doğurganlığın azalmasına ve hastalık risklerinin veya ölüm oranının artmasına yol açmaktadır (da Costa et al., 2016).

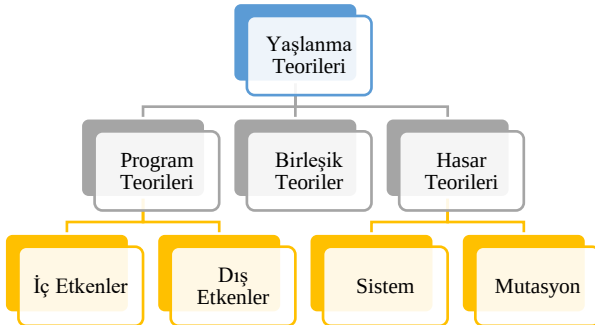
Yaşlanma ile ilişkili spesifik hastalıklar ve fonksiyonel kayıplar, hastalık prevalansı ile kronolojik yaş arasında ikinci dereceden bir ilişkinin olduğu durumlar olarak tanımlanmıştır (Chang, Skirbekk, Tyrovolas, Kassebaum, & Dieleman, 2019). Bunlar kırılğanlık ve düşmelerle bağlantılı olan sarkopeni, zayıflama ve osteoporoz; bozulmuş bilişsel işlev ve artan demans riski; yaşa bağlı maküler dejenerasyon, katarakt ve diyabetik retinopati yoluyla görme bozukluğu; işitme kaybı; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar; obstrüktif uyku apnesi ve düşük uyku kalitesi; idrar kaçırma ve kronik kabızlık gibi durumları içermektedir (Roberts et al., 2021). Yaşlanma da hayatın diğer dönemleri gibi kaçınılmaz bir durum olup genetik, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Aşkar Kontaş, Aşkar, Er, & Deveboynu, 2021; da Costa et al., 2016) (Şekil 1).



Şekil 1. Yaşlanma Sürecinde Etkili Olan Faktörler

2.1. Yaşlanma Teorileri

Yaşlanmanın neden gerçekleştiğine dair birçok teori bulunmaktadır. Çoğu te-oride yaşlanmayı programlanmış bir gelişme olarak kabul etmekle birlikte, yaş-lanma üzerine yapılan teorilerde tartışma hala devam etmektedir (Tower, 2015). Medvedev (1990), sayıları 300'ü aşan yaşlanma teorisini rasyonel bir şekilde sı-nıflandırmaya çalışmıştır (Medvedev, 1990). Yaşlanma moleküler çapraz bağlan-maya, serbest radikal kaynaklı hasarlara, immünolojik işlevlerdeki değişikliklere, telomer kısalmasına ve DNA'daki yaşlanma genlerinin varlığı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (Bjorksten, 1968; Effros, 2005; Harman, 1993; Kruk, Ram-pino, & Bohr, 1995; Warner, Sprott, Schneider, & Butler, 1987). Ancak günü-müzde genleri, genetik bakım ve onarım sistemlerinin performansını ve çevrenin etkisini kapsayan birleşik bir teori giderek daha fazla kabul görmekte ve yaş-lanma sürecinin sistematik ve bütünleştirici bir analizine duyulan ihtiyacı vurgu-lamaktadır (Rattan, 2006). Yaşlanma ve yaşlanmayla ilgili süreçler hakkında or-taya konan yaşlanma teorileri genellikle 3 başlık altında toplanmaktadır. Bunlar program teorisi, hasar teorisi ve birleşik teoridir (Şekil 2) (Semsei, 2000). Prog-ramlanmış yaşlanma teorileri, sınırlı bir yaşam süresinin yaşla birlikte kasıtlı bir bozulma olduğunu öne sürmektedir. Hasar teorileri ise yaşlanmanın programlan-mış olmadığını, hasar birikimi kendiliğinden gelişen entropi güdümlü bir süreç olduğunu ileri sürmektedir. Birleşik teori ise dört varsayım ortaya koymuştur: (1) yaşlanma evrenseldir ve bu nedenle yaşlanmayla ilişkili bir olgu, farklı derece-lerde de olsa, bir türün tüm bireylerinde ortaya çıkmalıdır; (2) yaşlanma içsel ol-malıdır: nedenler içsel olmalı ve dışsal faktörlere bağlı olmamalıdır; (3) yaşlanma ilerleyicidir ve yaşam süresi boyunca artımlı olarak ortaya çıkmalıdır ve; (4) yaş-lanma zararlı olmalıdır, yani yaşlanmayla ilişkili bir olgu, yalnızca birey için hiç-bir avantaj sağlamadığı takdirde yaşlanma sürecinin bir parçası olarak kabul edi-lecektir (da Costa et al., 2016).



Şekil 2. Yaşlanma Teorileri (Semsei, 2000)

2.2. Sağlıklı Yaşlanma

Dünya yaşlı nüfusunun 2050'den önce iki katına çıkması beklenmektedir. Sağlıksız alışkanlıklar ve sağlıksız yaşam tarzları genellikle yaşa bağlı hastalıklarla veya bu hastalıkların kötüleşmesiyle ilişkilendirilmektedir. Günlük yaşam tarzında ve beslenmede yapılacak değişiklikler, yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasını önlemeye ve gelişimini etkili bir şekilde etkilemeye yardımcı olabilir. Böylece hastalıksız yaşlanma sürecini tanımlamak için sağlıklı yaşlanma sürecini teşvik edebilir (Mazza et al., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sağlıklı Yaşlanmayı “yaşlılıkta refahı mümkün kılan fonksiyonel yeteneklerin geliştirilmesi ve sürdürülmesi süreci” olarak tanımlamıştır (Rudnicka et al., 2020). İşlevsel yetenek, bir kişinin temel ihtiyaçlarını karşılayabilme, öğrenebilme, büyüyebilme ve karar verebilme, özgürce yürüyebilme, ilişkiler kurabilme veya sürdürebilme ve böylece toplumun ihtiyaçlarına katkıda bulunabilme becerilerini içerir. İçinde yaşadığımız çevre, insanların yaşam kalitesine katkıda bulunduğu ve etkilediği için sağlıklı yaşlanma olasılığını açıkça etkilemekte ve böylece kronik hastalıklardan kaçınmada kilit bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak, sağlıklı yaşlanma için en iyi çözüm hastalıkların tedavisi değil, bu hastalıkların ortaya çıkmasını ve yaşa bağlı beslenme yetersizliğini önleyebilecek doğru bir yaşam tarzının benimsenmesidir. Aslında, sağlıklı yaşlanma kavramı sadece bir kişinin yaşadığı yılların miktarıyla ilgili değildir, aynı zamanda yaşam kalitesinin yanı sıra geçirdiği sağlıklı aktif yılların miktarıyla da yakından bağlantılıdır. Sonuç olarak, doğru yaşam tarzları ve dolayısıyla dengeli bir diyetin benimsenmesi, sağlıklı yaşlanmanın temelini oluşturmaktadır (Bonaccio et al., 2018; Chakravarty et al., 2012).

Beslenme Modelleri ve Sağlıklı Yaşlanma

Yaşlanma sürecine, genellikle günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya ve hastalıklara karşı duyarlılığın artmasına yol açan farklı değişiklikler eşlik eder. Yaşa bağlı değişiklikler hücrel hasara ve ardından hücrel ölüme neden olabilir. Oksidatif stres ve inflamasyon bu süreçte önemli rol oynayarak moleküler hasara ve mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunur. Aktif yaşlanma, yaşam kalitesinde iyileşme, hastalık ve erken ölüm riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Beslenme ve yaşam tarzı, belirli besinlerin tüketimi ve fiziksel aktivite yoluyla, hastalıkların başlamasını önlemesi, ertelemesi ve sağlıklı yaşlanmaya yardımcı olur (Dobroslavska, Silva, Vicente, & Pereira, 2024).

Dünyanın bazı bölgelerinde sağlıklı beslenme modelleri, geleneksel Akdeniz diyeti ve Japon/Okinawan diyetlerinde olduğu gibi yerel tarih, gelenek ve besin

kaynaklarının bir parçası olarak doğal bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Diğer bazı sağlıklı beslenme modelleri, bazı besin/besin ögesi kombinasyonlarının bazı sağlık sonuçları için koruyucu olabileceğine dair kanıtlara dayanarak geliştirilmiştir (örneğin, hipertansiyonu durdurmak için diyet yaklaşımları (DASH) ve Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz Diyet-DASH Müdahalesi (MIND) bazı ortak özellikleri paylaşmaktadır.) (Tablo 1) (Dominguez et al., 2022).

Tablo 1. Beslenme Modellerinin Özellikleri (Adamsson et al., 2012; Xiao et al., 2022; Yeung, Kwan, & Woo, 2021)

Beslenme Modelleri	Özellikleri
Vejetaryen Diyeti	Hayvansal kaynaklı ürünlerin tamamen veya kısmen tüketilmediği
Akdeniz Diyeti	Meyve, sebze, tam tahıllar, zeytinyağı, kuruyemişler ve baklagiller açısından zengin; balık ve diğer et, süt ürünleri ve kırmızı şarabın orta düzeyde alımı; yumurta ve tatlıların düşük düzeyde alımı
DASH Diyeti	Meyve, sebze, balık, tam tahıllar, kuruyemişler ve baklagiller, az yağlı süt ürünleri bakımından zengin; yağ, doymuş yağ, kolesterol, kırmızı ve işlenmiş et, tatlılar ve şeker içeren içecekler bakımından sınırlı
MIND Diyeti	Beyin için sağlıklı 10 gıda grubu (yeşil yapraklı sebzeler, diğer sebzeler, kuruyemişler, kırmızı orman meyveleri, fasulye, tam tahıllar, deniz ürünleri, kümes hayvanları, zeytinyağı ve şarap) ve sağlıksız 5 gıda grubundan (kırmızı et, tereyağı ve çubuk margarin, peynir, hamur işleri ve tatlılar ve kızarmış/fast food gıdalar) oluşur
Nordik Diyeti	Tipik beslenme alışkanlıklarının yüksek balık, lahana, kök sebzeler, armut, elma, çilek, tam tahıllar, patates, az yağlı süt ürünleri ve kolza yağı tüketimini içerir
Okinawan Diyeti	Orta düzeyde kalori kısıtlaması; yüksek sebze (özellikle kök ve yeşil-sarı sebzeler) ve baklagil (çoğunlukla soya fasulyesi) tüketimi; düzenli balık ve deniz ürünleri tüketimi; düşük et ürünleri (çoğunlukla yağsız domuz eti), süt ürünleri ve yağ tüketimi; düşük glikemik indeksli karbonhidratlara ağırlık verilmesi ve orta düzeyde alkol tüketimi

* DASH Diyeti: Hipertansiyonu Durdurmak İçin Beslenme Yaklaşımları, MIND Diyeti: Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi

3.1. Vejetaryen Diyet

Hayvansal kaynaklı besinlerin (et, tavuk, balık, süt ve süt ürünleri, yumurta gibi) tamamen veya bir kısmının tüketilmediği bitki bazlı beslenme modelidir. Tüketilen hayvansal ürünlerin türlerine göre vegan, lakto-vejetaryenlik, ovo-vejetaryenlik gibi çeşitli sınıflamaları bulunmaktadır (Xiao et al., 2022). Bunlar; (1) vegan (bal dahil tüm hayvansal ürünlerin hariç tutulması); (2) çiğ vegan (vegan ile aynı ancak pişirme için 48°C'nin altında bir sıcaklık kullanılması); (3) lakto-vejetaryen (süt ürünleri tüketir); (4) ovo-vejetaryen (yumurta tüketir); (5) lakto-ovo vejetaryen (hem süt ürünleri hem de yumurta tüketir); (6) pesko-vejetaryendir (balık ve deniz ürünleri tüketir) (Melina, Craig, & Levin, 2016).

Kesitsel tasarıma sahip 86 ve 10 kohort çalışmasını içeren sistematik bir inceleme, vegan ve vejetaryenlerde ve omnivorlara kıyasla beden kütle indeksi (BKİ), toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol ve kan glikoz seviyelerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, iskemik kalp hastalığı insidansı ve/veya mortalite riskinde önemli bir azalma (-%25) gözlemlenmiştir (Dinu, Abbate, Gensini, Casini, & Sofi, 2017). Yapılan bir çalışmada, tüm vejetaryen diyet türlerine daha sıkı bağlı olan katılımcıların toplam ölüm riskinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, farklı vejetaryenlik türlerini ayıran analizlerde yalnızca pesko-vejetaryenler daha düşük vaka ölüm oranı sergilerken, diğer türlerin herhangi bir faydası olmamıştır (Orlich et al., 2013). Yapılan çalışmalarda vejetaryen diyetlerin kesin bir tanımı konusunda mevcut bir fikir birliği eksikliği vardır ve bu da homojen olmayan sonuçları açıklamaya yardımcı olabilir (Dominguez et al., 2022).

Vejetaryen diyetin insan sağlığı ve yaşlanma üzerine olumlu etkilerinin meyve, sebze, tam tahıllar, kuruyemişler ve baklagillerin fazla miktarda tüketilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bakaloudi et al., 2021). Bununla birlikte et tüketimi, özellikle de kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, artan ölüm oranı ve diğer zararlı sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirildiğinden vejetaryen diyetlerin olumlu etkilerinin bitkisel besinlerin belirgin tüketiminden mi, et tüketiminin olmamasından mı yoksa etin diğer besin türleriyle değiştirilmesinden mi kaynaklandığını açıklamak zordur (Dominguez et al., 2018; Farvid et al., 2021). Özellikle işlenmiş ve ultra işlenmiş besinlerin tüketimini en aza indirerek, esas olarak bitkisel kaynaklı bütün besinlerden oluşan bir diyetin potansiyel bir genel sağlıklı diyet olduğu fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, vejetaryen bir diyet uygularken bu besin öğelerinin eksikliğinden şüphelenildiğinde B₁₂ vitamini, demir, çinko, kalsiyum, uzun zincirli n-3 yağ asitleri gibi besin öğelerini değerlendirmek ve belirtmek hayati önem taşımaktadır (Bakaloudi et al., 2021; Dominguez et al., 2022).

3.2. Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti temel olarak Akdeniz'i çevreleyen ülkelere özgü, genellikle ev yapımı olan geleneksel yiyecek ve içeceklerle dayanmaktadır. Tam tahıllar, meyve, sebze, baklagiller ve zeytinyağının yüksek tüketimi; süt ürünleri ve alkolün orta düzeyde tüketimi ve düşük et tüketimi ile karakterize edilen en sağlıklı beslenme modellerinden olarak dünya çapında tanıtılmıştır (Şekil 3) (Bach-Faig et al., 2011). Bu beslenme alışkanlıklarının, zeytinyağından elde edilen tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar) ve polifenoller, balıklarda bulunan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) ve meyveler, baklagiller, sebzeler ve şarapta bulunan farklı antioksidanlar (Bach-Faig et al., 2011; Grosso et al., 2017), kronik hastalıkların ortaya çıkma riskinin azaltılması (Schwingshackl & Hoffmann, 2014) ve sağlıklı yaşlanmanın teşvik edilmesi (Bonaccio et al., 2018) ile doğrudan bağlantılı maddeler nedeniyle koruyucu özellikler sergilediği gösterilmiştir.



Şekil 3. Akdeniz Diyeti Besin Piramidi (Raits & Kirse-Ozolina A., 2019)

Amerikan Beslenme Rehberi'nde önerilen en sağlıklı beslenme modelleri arasında gösterilmektedir; çünkü bu beslenme modeline bağlı kalan kişilerde, önemli besin öğelerinden olan posa, magnezyum, kalsiyum ve potasyum eksikliği görülme riski düşüktür (Serra-Majem, Ribas, García, Pérez-Rodrigo, & Aranceta,

2003; Tagtow et al., 2016). Akdeniz Diyeti, işlenmiş besinleri içeren (kalori açısından zengin ancak besin açısından fakir) batılılaşmış diyetlerin “boş kalorilerinin” aksine, besin ögesi açısından zengin işlenmemiş besinlerden oluşmaktadır. Akdeniz Diyeti aynı zamanda yukarıda bahsedilen diğer besin dışı bileşenleri ve yeterli dinlenmeyi (yeterli süre ve kalitede gece uykusu ve gerektiğinde kısa gündüz uyku süreleri [siesta]) de içermektedir (Dominguez, Di Bella, Veronese, & Barbagallo, 2021). Akdeniz Diyeti terimi, beslenme açısından değerinin yanı sıra, Akdeniz havzasında yaşayan nüfusun benzersiz yaşam tarzıyla ilgili bir öneme de sahiptir. Bu, nesilden nesile aktarılan, renk ve aroma bakımından zengin geleneksel mutfakları içeren, doğal çevreyle bağlantıyı ve aile ve arkadaşlarla birlikte yemek hazırlamanın ve tüketmenin önemini vurgulayan bilgi, beceri, uygulama ve gelenekleri içerir (Dernini & Berry, 2015). Akdeniz diyetinin içerdiği fitokimyasal bileşikler nedeniyle sağlığı geliştirme, ölüm oranını azaltma ve yaşa bağlı hastalıkları önleme üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Ali et al., 2021; Laffond et al., 2023).

Akdeniz Diyeti ile ilgili en çok çalışılan sonuçlardan biri, çeşitli popülasyonlarda değerlendirilen uzun süreli sağkalım ile olan ilişkisidir. Yunan köylerinde 1995'te yapılan ilk çalışmada 182 yaşlı yetiştikten veri toplanmıştır ve diyet bileşenlerini değerlendirmek için onaylanmış, kapsamlı bir besin tüketim sıklığı anketi kullanılmıştır. Akdeniz Diyeti skorundaki bir birimlik artış, tüm nedenlere bağlı mortalitede %17'lik anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Trichopoulou et al., 1995). Akdeniz Diyeti Akdenizli olmayan bir popülasyonda test etmek amacıyla Danimarka'da yürütülen çalışmada, 1914-1918 yılları arasında doğan 202 erkek ve kadın çalışmaya alınmış ve 6 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada Yunanistan'daki çalışma ile aynı orijinal Akdeniz Diyeti skoru kullanılmış ve Danimarka popülasyonunda benzer sonuçlar elde edilmiştir; yani Akdeniz Diyeti skoruna bağlılıktaki her bir birimlik artış için %21'lik anlamlı bir mortalite azalması görülmüştür (Osler & Schroll, 1997). Trichopoulou ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, 22043 Yunan toplumunda yaşayan yetişkin başlangıçta doğrulanmış bir besin tüketim sıklığı anketi kullanmış ve 44 ay boyunca takip edilmişlerdir. Akdeniz Diyetine bağlılığı daha yüksek olan katılımcılar için tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir azalma olmuştur; karıştırıcılara göre ayarlanmış bağlılık skorundaki her iki puanlık artış için genel mortalitede %25'lik bir azalma olmuştur. Spesifik ölüm nedenlerine bakıldığında, Akdeniz Diyeti skorundaki her iki puanlık artış için koroner kalp hastalığı ile bağlantılı ölüm oranı %33, kanserle bağlantılı ölüm oranı ise %24 azalma olduğu gösterilmiştir (Trichopoulou, Costacou, Bamia, & Trichopoulos, 2003). Avrupa'daki 10 ülkeden 70-90 yaş arası 3496 katılımcıyı içeren çok uluslu bir Avrupa

çalışması olan Sağlıklı Yaşlanma Avrupa'da Boylamsal Bir Çalışma (Healthy Aging a Longitudinal Study in Europe (HALE)), Akdeniz Diyetine daha bağlı olan katılımcıların tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında, kardiyovasküler hastalık ve kansere bağlı ölüm oranlarında %50'nin üzerinde azalma olduğunu göstermiştir (Knoops et al., 2006). Yedi boylamsal kohort çalışmasından elde edilen verileri içeren bir meta-analiz, Akdeniz Diyeti skorundaki her bir puanlık artış için toplam mortalite insidansı riskinin %5 daha düşük olduğunu bildirmiştir [89]. Eleftheriou ve arkadaşlarının (2018) yaptığı 30 prospektif kohort çalışmasının meta-analizi, Akdeniz Diyetine bağlılık ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ters ilişkiyi doğrulamıştır; en yüksek ve en düşük bağlılık karşılaştırıldığında, en yüksek grupta risk %21 oranında azalmıştır. Akdeniz Diyeti bileşenleri ile ilgili olarak, orta düzeyde/aşırı olmayan alkol tüketimi ile meyve ve sebze tüketimi için nispeten daha güçlü ters ilişkiler bulunurken, et tüketimi için pozitif bir ilişki ortaya çıkmıştır (Eleftheriou, Benetou, Trichopoulou, La Vecchia, & Bamia, 2018). Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) kohortunda 19467 katılımcının verilerini analiz eden büyük bir prospektif çalışma, Akdeniz Diyeti ve fiziksel aktivitenin genel mortalite riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Alvarez-Alvarez et al., 2018).

Akdeniz diyeti temel olarak bitkisel kaynaklı besinlere dayanmakla birlikte, düşük miktarlarda tüketilen hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır. Ayrıca, Akdeniz diyeti yerel ve mevsimsel besin üretimini ve tüketimini desteklediğinden, çevreye de saygılı bir beslenme modeli olarak kabul edilmektedir. Gelecekte Akdeniz Diyetinin sadece Akdeniz havzasındaki ülkelerde sıklıkla tüketilen besinleri bir listesi anlamına gelmemektedir. Aynı zamanda bu beslenme modeli sağlıklı bir yaşam tarzının diğer unsurlarıyla birlikte besinleri yetiştirme ve asgari düzeyde işlenme biçimlerini de kapsamaktadır (Dominguez et al., 2022).

3.3. Hipertansiyonu Durdurmak İçin Beslenme Yaklaşımları (DASH Diyeti)

Hipertansiyonu olan veya yüksek risk altında olan hastalarda kan basıncını düşürmede etkili olduğu kanıtlanmış diyet modeli olan DASH diyeti, meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, kümes hayvanları, balık ve kuruyemişlerin yüksek oranda tüketildiği ve kırmızı et, yağ, tatlı ve şekerli içeceklerin düşük oranda tüketildiği bir diyet olarak tanımlanmaktadır. DASH, Akdeniz diyetiyle karşılaştırıldığında doymuş yağın düşük oranda tüketilmesini ancak az yağlı süt ürünlerinin yüksek oranda tüketilmesini içermektedir. Ayrıca düşük diyet sodyumuna daha fazla önem vermekte ve alkol önermemektedir (Siervo et al., 2015). Yaşlı yetişkinlerde, daha yüksek DASH puanları daha iyi bilişsel işlev ve daha yavaş bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir, ancak DASH'in nörobilişsel işlev

üzerindeki etkisine yönelik müdahale çalışmalarından elde edilen sınırlı kanıt bulunmaktadır (Haring et al., 2016; Tangney et al., 2014; Wengreen et al., 2013).

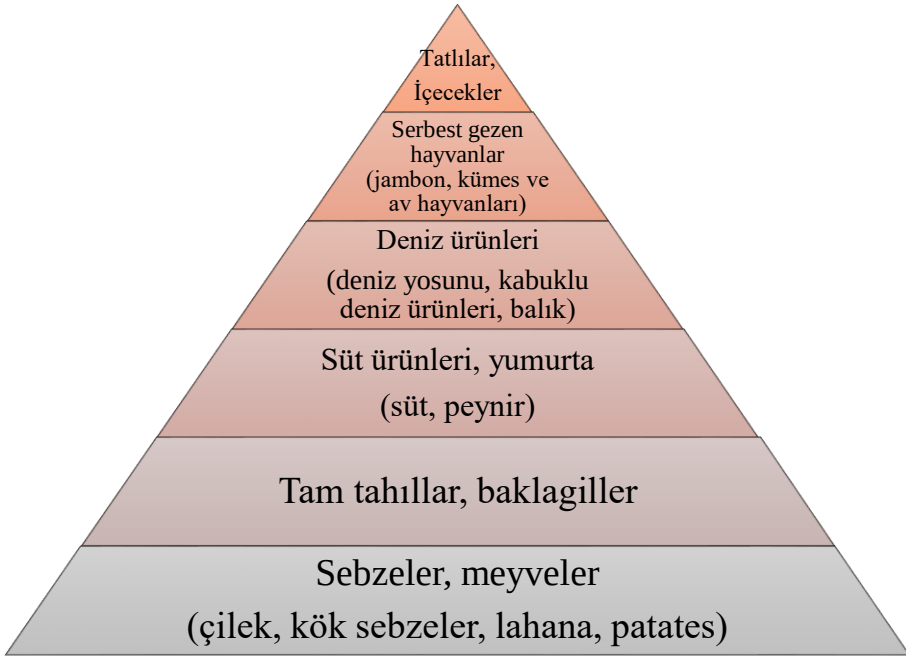
3.4. Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi (MIND Diyeti)

Morris ve arkadaşları, Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi MIND diyeti olarak bilinen bir diyet modelinde nöroprotektif etkilere dair daha fazla kanıtı sahip Akdeniz Diyeti ve DASH bileşenlerinin bir kombinasyonunu oluşturdular (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015). Bu diyet kalıpları, nöroprotektif etkilerini açıklamaya yardımcı olabilecek B vitaminleri, polifenoller ve diğer antioksidanlar, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA'lar), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), posa ve DHA içeren yiyecekleri içerir (Dominguez et al., 2022). MIND diyeti 10'u beyin için sağlıklı (yeşil yapraklı sebzeler, diğer sebzeler, fındık, çilek, fasulye, tam tahıllar, balık, kümes hayvanları, zeytinyağı ve şarap) ve 5'i sağlıksız (kırmızı et, tereyağı ve çubuk margarin, peynir, hamur işleri ve tatlılar ve kızarmış / fast food) olmak üzere 15 diyet parametresi içermektedir (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Barnes, et al., 2015).

Akdeniz, DASH ve MIND diyetleri çoğunlukla bitkisel kökenli besinlere dayanır ve tüm bu modeller kırmızı et, tatlılar, işlenmiş/aşırı işlenmiş besinler ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin az miktarda ve düşük sıklıkta tüketilmesini önerir. Bu besinler batı diyet modellerinde yaygındır ve genellikle olumsuz sağlık sonuçları ve azalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmektedir (Dominguez et al., 2022).

3.5. Nordik Diyeti

Nordik diyeti, beş İskandinav ülkesinde (Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç ve İsveç) tüketilen besinleri temsil eden bir beslenme modeli olarak önerilmiştir: Tipik beslenme alışkanlıklarının yüksek balık, lahana, kök sebzeler, armut, elma, çilek, tam tahıllar, patates, az yağlı süt ürünleri ve kolza yağı tüketimini içermektedir (Şekil 4) (Adamsson et al., 2012). Yeni Nordik Diyeti ise, Kopenhag'da söz konusu beş İskandinav ülkesinin beslenme ve gastronomi geleneklerini entegre eden sağlıklı ve sürdürülebilir bir diyet paradigması olarak geliştirilmiştir (Mithril et al., 2012).



Şekil 4. Nordik Diyeti Besin Piramidi (Raits & Kirse-Ozolina A., 2019)

Nordik Diyetinde, Akdeniz Diyeti ve Japon diyetinin de bir parçası olan çeşitli bileşenleri içermektedir. Örneğin, organik ve yerel olarak yetiştirilen meyveler (örn. çilek, armut ve elma), sebzeler (örn. turpgiller, yabani aromatik otlar, yenilebilir bitki kökleri ve yeşil yapraklı sebzeler), kuruyemişler, tohumlar, baklagiller, tam tahıllar (örn. çavdar, yulaf ve arpa), balık (somon, sardalya, uskumru, ringa balığı), otlar, deniz yosunları ve mantar içermektedir. Düşük miktarda et, tatlı ve yağ içerir ve işlenmiş besinlerin tüketimini kısıtlamaktadır. Dolayısıyla, Nordik Diyetinde Akdeniz Diyeti gibi çevre koruma ve sürdürülebilirlik ilkelerini takip etmektedir. İki diyet arasındaki temel fark, Akdeniz Diyetinde sızma zeytinyağı ve Nordik Diyetinde kolza tohumu/kanola yağı olan birincil yağ kaynağıdır (Krznařić, Karas, Ljubas Kelečić, & Vranešić Bender, 2021). Akdeniz Diyetinin bulaşıcı olmayan hastalıkları önlemedeki rolü birçok çalışma ile desteklemektedir; ancak Nordik diyetin daha fazla çalışmaya ihtiyacı vardır çünkü bazı mevcut sonuçlar hala çelişkilidir. Daha fazla kanıta dayalı tavsiyelerde bulunmak için gelecekte daha fazla boylamsal ve büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Nordik Diyeti kılavuzunun altında yatan temel mesajlar şunlardır: (1) bitkisel besinlerin daha fazla ve etten daha az tüketilmesi; (2) göllerden ve deniz-

den gelen besinlerin (deniz yosunları ve kabuklu deniz ürünleri) daha fazla kullanılması; ve (3) kırsal bölgelerden gelen yabancı yerel besinlerin (bitkiler, meyveler, mantarlar ve aromatik otlar) daha fazla tüketilmesidir (Mithril et al., 2012).

Danimarkalılar üzerinde yapılan 57053 katılımcının yer aldığı çalışmada, 50-64 yaş aralığındaki 12 yıllık prospektif gözlemsel bir çalışma olan “Diyet, Kanser ve Sağlık Çalışması”, en düşük uyuma kıyasla, bir Nordik besin indeksi (çavdar ekmeği, lahana, balık, yenilebilir bitki kökleri, armut ve elma dahil) ile değerlendirilen Nordik Diyetle daha yüksek uyum gösterenlerde genel ölüm oranında önemli bir azalma olduğunu bildirilmiştir. Ayarlanmış bir modelde, 1 puan daha yüksek bir Nordik indeksi puanı, erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık %4 daha düşük bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. İndeks bileşenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tam tahıllı çavdar ekmeği tüketimi erkeklerde daha düşük ölüm oranıyla en tutarlı şekilde ilişkilendirilen faktör olarak gösterilmiştir (Olsen et al., 2011). Nordik diyeti, sağlık, lezzet, besin kültürü ve çevresel sürdürülebilirliği hesaba katan bölgesel diyetin başka bir örneği olarak tanımlanabilir (Mithril et al., 2012). Nordik diyet modeli sağlıklı, lezzetli ve sürdürülebilir bir diyet olarak umut verici görünse de, etkilerini diğer İskandinav popülasyonlarından ve ayrıca İskandinav ülkeleri dışındaki diğer ülkelerin popülasyonlarından daha büyük, iyi tasarlanmış çalışmalarda doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3.6. Okinawan Diyeti

Dünyada zaten en uzun yaşam beklentisine sahip olan Japonlar arasında, dünya çapında en fazla yüz yaşını geçmiş nüfusa sahip bir bölge olan Okinawa yaşam beklentisi açısından diğer Japonları bile geride bırakmaktadır (B. J. Willcox, Willcox, & Suzuki, 2017).

Bu uzun ömürlü popülasyonun Okinawa'da izlediği diyet ilgi çekicidir. Çünkü sadece daha uzun yaşamıyorlar, aynı zamanda çoğu aktif yaşamlarını sürdürmektedir. Aslında, Okinawa dünyanın en uzun ömürlü insanlarına ve yaşa bağlı hastalık riskinin en düşük olduğu popülasyonları içeren beş "Mavi Bölge"nin bir parçasıdır. Okinawa, geleneksel diyetin besin ögesi açısından çok zengin ve kalorisi düşük olduğu Japon Ryukyu Adaları'nın en büyüğüdür. Sakinlerinin olağanüstü ve sağlıklı uzun ömürleri nedeniyle, Okinawa diyeti son yıllarda özel bir ilgi uyandırmaktadır (Poulain et al., 2004). Çeşitli çalışmalar, uzun yaşam beklentilerini ve her şeyden önce uzun sağlık sürelerini açıklamak için Okinawa diyetinin bileşenlerini yoğun bir şekilde incelemiştir. Ancak, yaşam beklentisi son zamanlarda muhtemelen geleneksel yerel diyetle uyumdaki azalma ve diğer olası genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler nedeniyle Okinawa'da azalmıştır (Miyagi, Iwama, Kawabata, & Hasegawa, 2003).

Okinawa diyeti, kalorisinin %80'inin sebze kaynaklarından, özellikle tam tahıllar, meyveler, baklagiller (çoğunlukla soya), nispeten az miktarda balık ve sınırlı miktarda yağsız etlerden geldiği temel olarak bitkisel kökenli besinlerden oluşmaktadır (Şekil 5) (D. C. Willcox, Willcox, Todoriki, & Suzuki, 2009). Geleneksel Okinawa diyeti, tipik Japon diyetine kıyasla %20 daha az kaloriye ve büyük oranda renkli sebzelere sahiptir. Okinawa diyetindeki ana karbonhidrat kaynağı olan tatlı patatesler antioksidanlar açısından zengindir ve düşük glisemik indekse sahiptir; Japon diyetindeki ana karbonhidrat kaynağı ise pirinçtir. Okinawa diyeti, yumurta, et ve süt ürünlerinin sınırlı tüketiminden elde edilen düşük miktarda doymuş yağa sahiptir. İlginç bir şekilde, Okinawa halkı, uzun ömürlülüğün potansiyel bir değiştiricisi olduğu öne sürülen optimum beslenmeyle kalori kısıtlamasının doğal bir örneğini izler (B. J. Willcox & Willcox, 2014).



Şekil 5. Okinawan Diyeti Besin Piramidi (Raits & Kirse-Ozolina A., 2019)

Okinawalılar arasında prostat, kolon ve meme kanseri insidansı Japonya'nın geri kalanına kıyasla yaklaşık %50 daha düşüktür, bu büyük ölçüde doymuş yağların düşük alımına, diyetten alınan büyük miktarda antioksidan ve anti-inflamatuvar bileşiklere ve düşük omega-6/omega-3 oranına atfedilmiştir (D. C. Willcox et al., 2009). Geleneksel diyeti ve yaşam tarzını daha az kullanan metropol alanlarda yaşayan Japonlar arasında felç ve serebrovasküler hastalık riski yüksek olsa da (Iso, 2011), Okinawalı kişilerde iskemik kap hastalığı, felç ve serebrovasküler hastalık riski daha da düşüktür. Obezite ve tip 2 diyabet, Okinawa'daki yüz yaş

üstü kişilerde de nadir görülmektedir (B. J. Willcox & Willcox, 2014; D. C. Willcox et al., 2009).

3.7. Kalori Kısıtlı Diyet

Kalori kısıtlaması kendi başına bir beslenme düzeni olmasa da, aşırı kalori alımından kaçınmak herhangi bir diyetle uygulanabilir. Kronik hastalık riskini azaltma ve uzun yaşam ile ilişkilendirilen diyet düzenlerinde yaygındır. Deneysel çalışmalarda kalori kısıtlamasının, mayadan memelilere kadar çeşitli türlerde yaşam süresini uzatma ve yaşa bağlı birden fazla hastalığın başlangıcını geciktirme konusunda daha fazla kanıta sahip müdahalelerden biridir. Özellikle kalori kısıtlaması, yetersiz beslenmeye veya temel besin öğelerinin eksikliğe neden olmadan toplam enerji alımında %20 ile %40 oranında azalmayı ifade eder. Deneysel modellerde uzun ömürlülük ve sağlık gelişiminde bu kadar başarılı olmasına rağmen, insanlarda uzun vadeli kalori kısıtlaması hem yararlı hem de zararlı etkilerle ilişkilendirilmiştir (Couteur & Simpson, 2018).

Kalori kısıtlamasının yaşam süresinin uzamasını nasıl etkilediğini açıklamaya yardımcı olmak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Otofaji, proteinlerin ve organellerin bozunma süreçlerinde yer alan hücresel kendi kendine sindirimi ifade eden bu mekanizmalardan biridir. Hücreler yaşlandığında, hasara uğramış proteinler ve organeller birikerek hücreleri, kümeleşme eğiliminde olan mutant proteinlere sahip patojenik fenotiplere dönüştürür. Bu modifiye edilmiş bileşenler, özellikle bölünmeyen farklılaşmış hücrelerde, yani organizma yaşlandıkça işlevsel bozulmanın ortaya çıktığı kardiyomiyositler ve nöronlarda zararlıdır. Kalori kısıtlaması, muhtemelen insülini azalttığı ve insülin otofajiyi engellediği için artan otofaji ile ilişkilidir. Ek olarak, kalori kısıtlamasının oksidatif hasarı azalttığı, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve doku glikasyonunu azalttığı da düşünülmektedir (Beeri et al., 2011; Couteur & Simpson, 2018; Rattan, 2014; Uribarri et al., 2011).

Sağlıklı beslenme modellerinde gösterildiği gibi, insan çalışmalarında kalori kısıtlamasının, ateroskleroz üzerinde koruyucu etkiler, kalp fonksiyonunda iyileşmeler ve aşırı kilo ve obezitede azalma göstermiştir (Couteur & Simpson, 2018). Aşırı kalori alımından kaçınmanın aşırı kilolu hastalarda faydalı olduğu ve yüksek kalorili bir diyetin çoğu insan için zararlı olduğu, iyi bilinen bir büyük kardiyovasküler ve metabolik risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak, insanlarda kalori kısıtlaması ile yaşlanmanın gecikmesi veya yaşam süresinin uzaması arasında ilişki yeterli düzeyde kanıtlanmamıştır. Zaten sağlıklı bir diyet ve yaşam tarzı uygulayan zayıf insanlarda kalori kısıtlamasının faydası belirsizdir. Dahası, kalori kısıtlamasının infertilite, kronik enerji eksikliği, zihinsel stres ve depresyon

ve iştahsızlıkla sonuçlanabilen önemli olumsuz etkileri vardır ve bu da anoreksiya riskinin artmasına neden olabilir (Hofer, Carmona-Gutierrez, Mueller, & Madeo, 2022).

Tablo 2. Uzun ömürle ilişkilendirilen beslenme modellerinin karşılaştırılması (Dominguez et al., 2022)

	Vejetaryen Di-yeti*	Akdeniz Di-yeti*	Okinawan Diyeti*	Nordik Diyeti*
Sebzeler	++++	++++	++++	++++
Taze meyveler	++++	++++	++++	++++
Kuruyemiş ve tohumlar	++++	++++	++++	++++
Baklagiller	++++	++++	++++	++++
Tam tahıllar	++++	++++	++++	++++
Balık	Pesko vejetaryenler	+++	++++	++++
Kırmızı/işlenmiş et ürünleri	-	+	+	+
Kümes hayvanları	-	+	+	+
Süt ürünleri	Lakto vejetaryenler	++	+	++
Sızma zeytinyağı	bitkisel yağlar, sadece sızma zeytinyağı değil	+++	bitkisel yağlar, sadece sızma zeytinyağı değil	kolza/kanola yağı daha sık kullanılıyor
Şarap	-	++	-	-
Otlar ve baharatlar	++++	++++	++++	++++

*Tüm bu beslenme modellerinde yerel ve mevsimsel olarak üretilen gıdaların kullanımını vurgulamaktadır.

4. Sonuç

Beslenme modellerinin, sağlığı korumayı ve hastalıkları önlemeyi güçlü bir şekilde etkileyen sosyal, davranışsal, coğrafi, kültürel ve çevresel faktörlerle de bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Uzun ömürlerin bildirildiği dünya bölgelerinde yaşayan insanların Akdeniz, Okinawa ve Vejetaryen diyeti gibi beslenme modellerini takip ettikleri gösterilmektedir. Bu diyet modellerinde ortak olan bazı özellikler, sağlıklı yaşlanmayı açıklamak için bol miktarda posa, mineral, vitamin ve antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler gösteren besin ögelerini içeren bitkilerden ve tam tahıllı ürünlerden elde edilen yiyeceklerin kapsamlı bir şekilde dahil edilmesi; potansiyel kardiyoprotektif etkilere sahip mono ve çoklu doymamış yağların kullanımı; balık tüketimi hariç, orta miktarda ve çoğunlukla bitki bazlı protein tüketimi; antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler gösteren baharat ve

otların dahil edilmesi; orta düzeyde alkol tüketimi veya hiç tüketilmemesi; kırmızı ve işlenmiş etin seyrek tüketilmesi veya tüketilmemesi; işlenmiş/aşırı işlenmiş besinlerin tüketiminden kaçınılması ve yalnızca az miktarda şeker kullanılması, bunların hepsinin kronik hastalık riskini artmasıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Genellikle bu diyet modellerini izleyen popülasyonlarda belirlenen diğer temel belirleyicilerle (yani fiziksel aktivite, uyku kalitesi) birlikte orta düzeyde tüketilen olumlu diyet bileşenleri (Tablo 2), yaşlanma sürecini yavaşlatmaya yardımcı olabilecek bir pozitif etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, beslenme modellerinin yaşlanma mekanizmalarını değiştirmede ve yaşa bağlı kronik hastalıkların gelişiminde oynadığı temel rolü doğrulamaktadır. Sağlıklı beslenmeyi yaygın olarak erişilebilir ve sürdürülebilir kılmak için, bu sağlıklı beslenme modelleri ve yaşam tarzı tercihlerini dünya genelinde günlük yaşama aktarmak için daha fazla çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Adamsson, V., Reumark, A., Cederholm, T., Vessby, B., Risérus, U., & Johansson, G. (2012). What is a healthy Nordic diet? Foods and nutrients in the NORDIET study. *Food & Nutrition Research*, 56. doi:10.3402/FNR.V56I0.18189
- Ali, S., Davinelli, S., Accardi, G., Aiello, A., Caruso, C., Duro, G., ... Candore, G. (2021). Healthy ageing and Mediterranean diet: A focus on hormone phytochemicals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 200, 111592. doi:10.1016/J.MAD.2021.111592
- Alvarez-Alvarez, I., Zazpe, I., Pérez de Rojas, J., Bes-Rastrollo, M., Ruiz-Canela, M., Fernandez-Montero, A., ... Martínez-González, M. A. (2018). Mediterranean diet, physical activity and their combined effect on all-cause mortality: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Preventive Medicine*, 106, 45–52. doi:10.1016/J.YPMED.2017.09.021
- Aşkar Konaş, T., Aşkar, Ş., Er, H., & Deveboynu, Ş. N. (2021). Nutrasötikler. In Hişmioğulları ŞE. (Ed.), *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology - Special Topics* (Vol. 7, pp. 50–54). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., ... Padulosi, S. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274–2284. doi:10.1017/S1368980011002515
- Bakaloudi, D. R., Halloran, A., Rippin, H. L., Oikonomidou, A. C., Dardavesis, T. I., Williams, J., ... Chourdakis, M. (2021). Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(5), 3503–3521. doi:10.1016/J.CLNU.2020.11.035
- Beeri, M. S., Moshier, E., Schmeidler, J., Godbold, J., Uribarri, J., Reddy, S., ... Silverman, J. M. (2011). Serum concentration of an inflammatory glycotoxin, methylglyoxal, is associated with increased cognitive decline in elderly individuals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(11–12), 583–587. doi:10.1016/J.MAD.2011.10.007
- Bjorksten, J. (1968). The crosslinkage theory of aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(4), 408–427. doi:10.1111/J.1532-5415.1968.TB02821.X
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Gialluisi, A., Persichillo, M., Cerletti, C., ... Iacoviello, L. (2018). Mediterranean diet and mortality in the elderly: a prospective cohort study and a meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 120(8), 841–854. doi:10.1017/S0007114518002179

- Chakravarty, E. F., Hubert, H. B., Krishnan, E., Bruce, B. B., Lingala, V. B., & Fries, J. F. (2012). Lifestyle Risk Factors Predict Disability and Death in Healthy Aging Adults. *The American Journal of Medicine*, 125(2), 190–197. doi:10.1016/J.AMJMED.2011.08.006
- Chang, A. Y., Skirbekk, V. F., Tyrovolas, S., Kassebaum, N. J., & Dieleman, J. L. (2019). Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*, 4(3), e159–e167. doi:10.1016/S2468-2667(19)30019-2
- Couteur, D. G. L., & Simpson, S. J. (2018). 90th Anniversary Commentary: Caloric Restriction Effects on Aging. *The Journal of Nutrition*, 148(10), 1656–1659. doi:10.1093/JN/NXY146
- da Costa, J. P., Vitorino, R., Silva, G. M., Vogel, C., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2016). A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*, 29, 90–112. doi:10.1016/J.ARR.2016.06.005
- Dernini, S., & Berry, E. M. (2015). Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Frontiers in Nutrition*, 2, 130610. doi:10.3389/FNUT.2015.00015/BIBTEX
- Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Sofi, F. (2017). Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), 3640–3649. doi:10.1080/10408398.2016.1138447
- Dobroslavska, P., Silva, M. L., Vicente, F., & Pereira, P. (2024). Mediterranean Dietary Pattern for Healthy and Active Aging: A Narrative Review of an Integrative and Sustainable Approach. *Nutrients*, 16(11), 1725. doi:10.3390/NU16111725
- Dominguez, L. J., Bes-Rastrollo, M., Basterra-Gortari, F. J., Gea, A., Barbagallo, M., & Martínez-González, M. A. (2018). Should we recommend reductions in saturated fat intake or in red/processed meat consumption? The SUN prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 37(4), 1389–1398. doi:10.1016/J.CLNU.2017.06.013/ATTACHMENT/DDC8346C-84DD-4583-ABC4-3C05DE5E6669/MMC5.DOCX
- Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 2028, 13(6), 2028. doi:10.3390/NU13062028
- Dominguez, L. J., Veronese, N., Baiaomonte, E., Guarrera, M., Parisi, A., Ruffolo, C., ... Barbagallo, M. (2022). Healthy Aging and Dietary Patterns. *Nutrients*, 14(4), 889. doi:10.3390/nu14040889

- Effros, R. B. (2005). Roy Walford and the immunologic theory of aging. *Immunity and Ageing*, 2(1), 1–3. doi:10.1186/1742-4933-2-7/METRICS
- Eleftheriou, D., Benetou, V., Trichopoulou, A., La Vecchia, C., & Bamia, C. (2018). Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 120(10), 1081–1097. doi:10.1017/S0007114518002593
- Farvid, M. S., Sidahmed, E., Spence, N. D., Mante Angua, K., Rosner, B. A., & Barnett, J. B. (2021). Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 36(9), 937–951. doi:10.1007/S10654-021-00741-9
- Grosso, G., Marventano, S., Yang, J., Micek, A., Pajak, A., Scalfi, L., ... Kales, S. N. (2017). A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(15), 3218–3232. doi:10.1080/10408398.2015.1107021
- Haring, B., Wu, C., Mossavar-Rahmani, Y., Snetselaar, L., Brunner, R., Wallace, R. B., ... Wassertheil-Smoller, S. (2016). No Association between Dietary Patterns and Risk for Cognitive Decline in Older Women with 9-Year Follow-Up: Data from the Women’s Health Initiative Memory Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(6), 921-930.e1. doi:10.1016/J.JAND.2015.12.017
- Harman, D. (1993). Free Radical Involvement in Aging. *Drugs & Aging*, 3(1), 60–80. doi:10.2165/00002512-199303010-00006
- Hofer, S. J., Carmona-Gutierrez, D., Mueller, M. I., & Madeo, F. (2022). The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Molecular Medicine*, 14(1). doi:10.15252/EMMM.202114418/ASSET/EB758737-490F-479F-A73D-6588463EDCB3/ASSETS/GRAPHIC/EMMM202114418-FIG-0004-M.PNG
- Iso, H. (2011). Lifestyle and Cardiovascular Disease in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(2), 83–88. doi:10.5551/JAT.6866
- Jacques, P. F., & Tucker, K. L. (2001). Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(1), 1–2. doi:10.1093/AJCN/73.1.1
- Jivraj, S., Goodman, A., Pongiglione, B., & Ploubidis, G. B. (2020). Living longer but not necessarily healthier: The joint progress of health and mortality in the working-age population of England. *Population Studies*, (74), 399–414. doi:10.1080/00324728.2020.1767297

- Keshavarz, M., Xie, K., Bano, D., & Ehninger, D. (2023). Aging – What it is and how to measure it. *Mechanisms of Ageing and Development*, 213, 111837. doi:10.1016/J.MAD.2023.111837
- Kieffe-De Jong, J. C., Mathers, J. C., & Franco, O. H. (2014). Nutrition and healthy ageing: the key ingredients. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 73(2), 249–259. doi:10.1017/S0029665113003881
- Knoops, K. T. B., de Groot, L. C., Fidanza, F., Alberti-Fidanza, A., Kromhout, D., & van Staveren, W. A. (2006). Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(6), 746–755. doi:10.1038/SJ.EJCN.1602378
- Kruk, P. A., Rampino, N. J., & Bohr, V. A. (1995). DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(1), 258–262. doi:10.1073/PNAS.92.1.258
- Krznarić, Ž., Karas, I., Ljubas Kelečić, D., & Vranešić Bender, D. (2021). The Mediterranean and Nordic Diet: A Review of Differences and Similarities of Two Sustainable, Health-Promoting Dietary Patterns. *Frontiers in Nutrition*, 8. doi:10.3389/FNUT.2021.683678
- Laffond, A., Rivera-Picón, C., Rodríguez-Muñoz, P. M., Juárez-Vela, R., Ruiz de Viñaspre-Hernández, R., Navas-Echazarreta, N., & Sánchez-González, J. L. (2023). Mediterranean Diet for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Mortality: An Updated Systematic Review. *Nutrients*, 15(15), 3356. doi:10.3390/NU15153356/S1
- Mazza, E., Ferro, Y., Pujia, R., Mare, R., Maurotti, S., Montalcini, T., & Pujia, A. (2021). Mediterranean Diet In Healthy Aging. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25(9), 1076–1083. doi:10.1007/S12603-021-1675-6
- Medvedev, Z. A. (1990). An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological Reviews*, 65(3), 375–398. doi:10.1111/J.1469-185X.1990.TB01428.X
- Melina, V., Craig, W., & Levin, S. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(12), 1970–1980. doi:10.1016/J.JAND.2016.09.025
- Mithril, C., Dragsted, L. O., Meyer, C., Blauert, E., Holt, M. K., & Astrup, A. (2012). Guidelines for the New Nordic Diet. *Public Health Nutrition*, 15(10), 1941–1947. doi:10.1017/S136898001100351X
- Miyagi, S., Iwama, N., Kawabata, T., & Hasegawa, K. (2003). Longevity and Diet in Okinawa, Japan: The Past, Present and Future. *Asia Pac J Public Health*, 15(SUPPL.), S3-9. doi:10.1177/101053950301500S03

- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1015–1022. doi:10.1016/J.JALZ.2015.04.011
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1007–1014. doi:10.1016/J.JALZ.2014.11.009
- Olsen, A., Egeberg, R., Halkjær, J., Christensen, J., Overvad, K., & Tjønneland, A. (2011). Healthy Aspects of the Nordic Diet Are Related to Lower Total Mortality,. *The Journal of Nutrition*, 141(4), 639–644. doi:10.3945/JN.110.131375
- Olshansky, S. J. (2018). From Lifespan to Healthspan. *JAMA*, 320(13), 1323–1324. doi:10.1001/JAMA.2018.12621
- Orlich, M. J., Singh, P. N., Sabaté, J., Jaceldo-Siegl, K., Fan, J., Knutsen, S., ... Fraser, G. E. (2013). Vegetarian Dietary Patterns and Mortality in Adventist Health Study 2. *JAMA Internal Medicine*, 173(13), 1230–1238. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2013.6473
- Osler, M., & Schroll, M. (1997). Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *International Journal of Epidemiology*, 26(1), 155–159. doi:10.1093/IJE/26.1.155
- Poulain, M., Pes, G. M., Grasland, C., Carru, C., Ferrucci, L., Baggio, G., ... Deiana, L. (2004). Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Experimental Gerontology*, 39(9), 1423–1429. doi:10.1016/J.EXGER.2004.06.016
- Raits, E., & Kirse-Ozolins A. (2019). *Modern dietary patterns based on territorial origin - a review* (pp. 19–24). Latvia: Latvia University of Life Sciences and Technologies. Faculty of Food Technology,. doi:10.22616/foodbalt.2019.037
- Rattan, S. I. S. (2006). Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Research*, 40(12), 1230–1238. doi:10.1080/10715760600911303
- Rattan, S. I. S. (2014). Molecular Gerontology: From Homeodynamics to Hormesis. *Current Pharmaceutical Design*, 20(18), 3036–3039. doi:10.2174/13816128113196660708
- Roberts, S. B., Silver, R. E., Das, S. K., Fielding, R. A., Gilhooly, C. H., Jacques, P. F., ... Booth, S. (2021). Healthy Aging—Nutrition Matters: Start Early and Screen Often. *Advances in Nutrition*, 12(4), 1438–1448. doi:10.1093/ADVANCES/NMAB032

- Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139, 6–11. doi:10.1016/J.MATURITAS.2020.05.018
- Schulze, M. B., Martínez-González, M. A., Fung, T. T., Lichtenstein, A. H., & Forouhi, N. G. (2018). Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ*, 361. doi:10.1136/BMJ.K2396
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2014). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*, 135(8), 1884–1897. doi:10.1002/IJC.28824
- Semsei, I. (2000). On the nature of aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 117(1–3), 93–108. doi:10.1016/S0047-6374(00)00147-0
- Serra-Majem, L., Ribas, L., García, A., Pérez-Rodrigo, C., & Aranceta, J. (2003). Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57 Suppl 1, S35–S39. doi:10.1038/SJ.EJCN.1601812
- Siervo, M., Lara, J., Chowdhury, S., Ashor, A., Oggioni, C., & Mathers, J. C. (2015). Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 113(1), 1–15. doi:10.1017/S0007114514003341
- Tagtow, A., Rahavi, E., Bard, S., Stoody, E. E., Casavale, K., & Mosher, A. (2016). Coming Together to Communicate the 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(2), 209–212. doi:10.1016/J.JAND.2015.12.010
- Tangney, C. C., Li, H., Wang, Y., Barnes, L., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & Morris, M. C. (2014). Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*, 83(16), 1410–1416. doi:10.1212/WNL.0000000000000884
- Tower, J. (2015). Programmed cell death in aging. *Ageing Research Reviews*, 23(PA), 90–100. doi:10.1016/J.ARR.2015.04.002
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599–2608. doi:10.1056/NEJMOA025039/ASSET/BA05463B-7BE6-42EC-9644-02BCD22DC6F1/ASSETS/IMA-GES/LARGE/NEJMOA025039_T4.JPG
- Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M. L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., ... Trichopoulos, D. (1995). Diet and overall

- survival in elderly people. *BMJ*, 311(7018), 1457–1460. doi:10.1136/BMJ.311.7018.1457
- Uribarri, J., Cai, W., Ramdas, M., Goodman, S., Pyzik, R., Xue, C., ... Vlassara, H. (2011). Restriction of Advanced Glycation End Products Improves Insulin Resistance in Human Type 2 Diabetes Potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*, 34(7), 1610–1616. doi:10.2337/DC11-0091
- Warner, H. R., Sprott, R. L., Schneider, E. L., & Butler, R. N. (1987). Modern biological theories of aging, 324.
- Wengreen, H., Munger, R. G., Cutler, A., Quach, A., Bowles, A., Corcoran, C., ... Welsh-Bohmer, K. A. (2013). Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(5), 1263–1271. doi:10.3945/AJCN.112.051276
- WHO. (2017). Global strategy and action plan on ageing and health.
- Willcox, B. J., & Willcox, D. C. (2014). Caloric restriction, caloric restriction mimetics, and healthy aging in Okinawa: controversies and clinical implications. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), 51–58. doi:10.1097/MCO.0000000000000019
- Willcox, B. J., Willcox, D. C., & Suzuki, M. (2017). Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Japan: Part 1—centenarians in Okinawa. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165, 75–79. doi:10.1016/J.MAD.2016.11.001
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Todoriki, H., & Suzuki, M. (2009). The Okinawan Diet: Health Implications of a Low-Calorie, Nutrient-Dense, Antioxidant-Rich Dietary Pattern Low in Glycemic Load. *Journal of the American College of Nutrition*, 28, 500S-516S. doi:10.1080/07315724.2009.10718117
- Xiao, W., Zhang, Q., Yu, L., Tian, F., Chen, W., & Zhai, Q. (2022). Effects of vegetarian diet-associated nutrients on gut microbiota and intestinal physiology. *Food Science and Human Wellness*, 11(2), 208–217. doi:10.1016/J.FSHW.2021.11.002
- Yeung, S. S. Y., Kwan, M., & Woo, J. (2021). Healthy Diet for Healthy Aging. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 4310, 13(12), 4310. doi:10.3390/NU13124310



BÖLÜM 24

İnmede Erken Dönem Üst Ekstremit Rehabilitasyonu ve Teknolojik Gelişmeler

*Nisa Kılıç Koçak¹ & İsmail Uysal²
Bircan Yücekaya³*

¹ Fzt., ORCID: 0009-0003-8070-4023

² Dr. Öğr. Gör., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakım Programı, ORCID: 0000-0001-9821-2180

³ Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-2015-2744

1. İnme Nedir?

İnme, beyne giden kan damarlarının perfüzyonunda bozulmaya bağlı olarak gelişen merkezi sinir sisteminde hasara neden olan nörolojik bir defisit olarak tanımlanır. Beyinde oluşan pıhtı kan akımını sekteye uğratar, arterleri tıkar ve kan damarlarındaki yırtıkla beraber kanamaya neden olur. İnme, beyne giden kan damarlarının yırtılması ve oksijen eksikliği nedeniyle beyin hücrelerinin ani ölümüyle sonuçlanır(Efremova et al., 2023).

İnme iskemik veya hemorajik olarak gerçekleşir. İskemik inme, beyne giden kan akımındaki yetersizlikle ortaya çıkar. Hemorajik inme ise bölgedeki kanama ile meydana gelir(Kuriakose & Xiao, 2020).

İnmeli hastalardaki ölümlerin yaklaşık olarak %85 'i iskemik tıkanmalardan meydana gelmektedir. Geri kalanı ise intraserebral hemorajiden meydana gelir. İskemik tıkanmalar tromboz veya emboliye neden olur. Trombozda, damar duvarında biriken plak ateroskleroza yani damarların daralmasına ve kan akışının etkilenmesine neden olur. Damar duvarı daraldıkça pıhtı oluşur ve trombolik inme tablosu ortaya çıkar. Beyne giden kan akımının azalması emboli oluşturur; beyne giden kan azalır, bu da beyinde şiddetli strese ve sonucunda hücre ölümüne (nekroz) neden olur. İskemik inme oluşumundan sonraki süreye göre, lezyon fazları akut faz, subakut faz ve kronik faza ayrılır. Hemorajik inme tüm inmelerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu durumda beyin dokusundaki stres ve iç hasar kan damarlarının yırtılmasına neden olur. Vasküler sistemde toksik etkiler oluşturarak enfarktüsle sonuçlanır. İntraserebral ve subaraknoid kanama olarak sınıflandırılır.(Kuriakose & Xiao, 2020).

İnme, dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinin ikincisi olarak karşımıza gelmektedir. İnmenin gerek hastada gerekse sahip olduğu aile ve yaşadığı toplum üzerinde önemli fiziksel, psikolojik, finansal etkileri vardır. İnmeden sonra hayatta kalan vakaları yarıdan fazlası günlük yaşam aktiviteleri için bakım verene ihtiyaç duyar(Martino Cinnera et al., 2020).

İnme rehabilitasyonunda büyük ilerlemeler yaşanmasına rağmen hastalar ciddi fiziksel, ruhsal ve sosyal sorunlarla başa çıkmaya çalışmaktadır. Bu da kişinin mobilite kaybı ve yaşam kalitesinde ciddi düşüşle sonuçlanmaktadır(Martino Cinnera et al., 2020).

Çoğu hastalıkta olduğu gibi inmede de risk faktörleri bulunur. Yaş, cinsiyet, etnik köken ve ailede inme öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sıralanabilir. Değiştirilebilir risk faktörlerinden bazıları ise hipertansiyon, atriyal fibri-

lasyon, diyabet, obezite, hiperkolesterolemi, sigara içimi, alkol tüketimi, kalp kapak hastalığı, asemptomatik karotis stenozu ve fiziksel hareketsizliktir. Değiştirilemeyen risk faktörleri belirli bir bireyin doğasında bulunan değişmez özellikler olmasına rağmen, değiştirilebilir risk faktörleri uygun yaşam tarzı değişiklikleri veya hedefe yönelik tıbbi müdahaleler yoluyla kontrol edilebilir veya ortadan kaldırılabilir(Efremova et al., 2023).

Kadınlarda erkeklere oranla inme görülme riski daha fazladır. Kadın ve erkeklerde inme görülme sıklığı yaşa da bağlıdır. İnme görülme sıklığı yaşla birlikte artar, 55 yaşından sonra ikiye katlanır. Kadınlarda genç yaşlarda daha sık görülürken, erkeklerde yaş ilerledikçe görülme sıklığı biraz daha fazladır. İnme nedeniyle ölüm oranı da kadınlar arasında daha yüksektir(Kuriakose & Xiao, 2020).

İnmelerin yaklaşık %60'ı geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda görülür. Geçici iskemik atak mini inme olarak sınıflandırılır; altta yatan mekanizma inme ile aynıdır. Geçici iskemik atak, beynin bir kısmına kan akışı geçici olarak engellenir. Gerçek inmeden önce bir uyarı işareti görevi görere yaşam tarzını değiştirme ve inme olasılığını azaltmak için ilaç tedavisine başlama fırsatı sunar(Kuriakose & Xiao, 2020).

2.İnmenin Motor Fonksiyonlara Etkisi

İnmenin yaygın bir etkisi, vücudun bir tarafını hareket ettirme yeteneğinin bozulduğu hemiplejidir. Bu durum, motor fonksiyondaki azalmanın çok az fark edildiği hafif düzeyden, hareket etme yeteneğinin büyük ölçüde bozulduğu veya tamamen kaybolduğu şiddetli duruma kadar değişebilir(Marquez-Chin & Popovic, 2020).

Motor defisitler, inmeden sonra en sık görülen sekel olmakla birlikte hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve sosyal katılımı üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olur. Kendiliğinden iyileşme büyük oranlarda inmenin başlangıcından sonraki ilk 3 ay içinde görülür. Ek olarak iyileşme hastanın durumuna göre değişmektedir(Bai, Fong, Zhang, Chan, & Ting, 2020).

İnme sonrası fiziksel bozukluk, vücudun karşı tarafındaki üst ve alt ekstremitayı, denge ve yürüme becerilerini etkileyebilen duyu-motor işlev bozukluklarından oluşur(Martino Cinnera et al., 2020).

İnmeye bağlı motor fonksiyon bozuklukları hastaların hareket kabiliyetini, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklarını, topluma katılımlarını ve mesleki aktivitelerine geri dönme olasılıklarını etkilemektedir. Tüm bu faktörler genel yaşam

kalitesinin düşük olmasına neden olur. İnme hastalarında motor bozuklukları azaltmanın en etkili yolu rehabilitasyon uygulamalarıdır(Hatem et al., 2016).

İnme sonrası somatik duyulardaki (dokunma, sıcaklık, ağrı ve propriyosepsiyon gibi vücut duyuları) eksiklikler yaygındır. İşlevsel olarak, inme sonrası duyuusal eksikliklerden kaynaklanan motor sorunlar; duyuusal bilginin algılanmasının bozulması, somatosensörsel bilgi gerektiren bozulmuş motor görev performansı ve üst ekstremitte rehabilitasyon sonuçlarının azalması olarak sıralanabilir(Bai et al., 2020).

İnmenin prognozu büyük ölçüde komplikasyonlara bağlıdır. Hastalara sıklıkla kronik fonksiyonel bozukluk ve kognitif bozukluk gibi komplikasyonlar eşlik eder. İnme, dünya çapında uzun süreli sakatlığın önde gelen nedenidir ve diskinezi, akut inmeli hastaların %85'inde bulunan inme sonrası en yaygın hasardır. İnme sonrası hastaların %55-75'inin üst ve alt ekstremitelerde fonksiyonel sınırlamalara sahip olduğu görülmektedir. Hastaların %50-60'ı inme sonrası farklı derecelerde motor disfonksiyon yaşar. Aynı zamanda İnme hastalarının 2/3'ünde dikkat, hafıza ve bilişsel işlev dahil olmak üzere farklı alanlarda gerilemeler vardır. İnme sonrası hastalarda fonksiyonel ve kognitif bozukluk olması nedeniyle fonksiyonel görevlerle birlikte günlük aktiviteler kısıtlanmakta, tüm bunlar da sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düşüşe yol açmaktadır(Zhang, Li, Liu, Wang, & Xiao, 2021).

3.İnmenin Üst Ekstremitelere Etkisi

İnme geçirmiş hastaların yaklaşık üçte birinde, üst ekstremitede ciddi motor bozukluk geliştiği ve bu durumun günlük yaşam aktiviteleri (GYA) üzerinde önemli bir sınırlamaya yol açtığı bilinmektedir(Saini, Singh, Kumar, Srivastava, & Mehndiratta, 2022).

İnmeden sonra en sık görülen defisit, kontralateral üst ekstremitenin hemiparezidir; inme hastalarının %80'inden fazlası bu durumu akut olarak yaşarken %40'tan fazlası ise kronik olarak yaşamaktadır. Üst ekstremitte motor bozukluğunun yaygın belirtileri arasında kas güçsüzlüğü veya kontraktürü, kas tonusunda değişiklikler, eklem gevşekliği ve motor kontrolünde bozulma yer alır. Bu bozukluklar, nesnelere ulaşma, nesneleri kaldırma ve tutma gibi benzer faaliyetlerde zorluklara neden olur(Bai et al., 2020).

Üst ekstremitedeki (kol ve el) aktivite kısıtlılıkları, inme geçiren bireylerde yaygın bir bulgudur ve prevalansın bu popülasyonda %33 ila %95 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu aktivite kısıtlılıkları, inmenin motor yeteneklerde, somatosensasyonda ve algısal yeteneklerde neden olduğu bozulmalar nedeniyle ortaya

çıkabilir. Bu durum, terapistlerin tedavi ettikleri bireylerin üst ekstremitte fonksiyonunu en üst düzeye çıkarmak için kullanabileceği çeşitli müdahaleler geliştirilmesine sebep olmuştur(Barclay, Stevenson, Poluha, Semenko, & Schubert, 2020).

4.İnmenin Değerlendirilmesi

Nörolojik eksiklikler ve yürüyüş anormallikleri de dahil olmak üzere inmeye bağlı bozuklukları ölçmek için halihazırda klinisyenler tarafından çeşitli standartlaştırılmış ölçekler kullanılmaktadır. İnme hastalarında yürüme anormallikleri ağırlıklı olarak kas zayıflığı, algısal ve propriyoseptif bozukluklar, spastisite veya hipotoni dahil olmak üzere sensörimotor fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Bu bozukluklar, hastayı inme şiddetine bağlı olarak çeşitli derecelerde ve kombinasyonlarda etkileyebilir(Mohan et al., 2021).

Mental durum, yüksek kortikal fonksiyon, kas kuvveti, kas tonusu, patolojik refleksler , ağrı, duyu, denge, normal eklem hareket açıklığı, postür ve yürüyüş değerlendirmesi göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdendir(Anwer et al., 2022).

Modifiye Rankin Skalası, Berg Denge Ölçeği, Fugl Meyer Ölçeği, Brunnstrom Üst Ekstremit Değerlendirmesi, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (FIM), Chedoke Mc Master İnme Değerlendirme Ölçeği, Barthel İndeksi değerlendirilmede kullanılabilecek çeşitli bataryalara örnek olarak verilebilir(Anwer et al., 2022).

Ayrıca son zamanlardaki çalışmalarda mevcut klinik değerlendirmelerin sınırlamalarının üstesinden gelmeye yönelik bir yaklaşım olarak inme ile ilişkili bozuklukları değerlendirmek için robotik cihazların kullanımını önerilmektedir. Robotlar, kişinin önceden tanımlanmış bir görevdeki performansını değerlendirmek için kullanılabilecek hassas ölçüm cihazlarıyla donatılabilir. Bu cihazlar, görev sırasında kişiden gelen kinematik (konum/hız), kinetik (kuvvet/tork) ve/veya nöromüsküler (elektromiyografi/elektroensefalografi) çıktının ölçülmesini içerebilir. Yapılan bir çalışmada inme sonrası değerlendirme için ortak sensör tabanlı robotik ölçüm parametreleri arasında yanıt hızı, planlama süresi, hareket planlaması, akıcılık, verimlilik, menzil ve etkinlik ölçümleri yer almaktadır. Kinematik ve kinetik ölçümlerin kalitesi elektronik tabanlı ölçümlerin kullanılmasıyla geliştirilebilir. Elektronik sensörlerle donatılmış robotik cihazlar, daha niceliksel , kesin ve doğru bilgi için bir araç sağlayarak değerlendirmenin nesnellliğini , duyarlılığını ve güvenilirliğini geliştirme potansiyeline sahiptir(Anwer et al., 2022).

5. İnme Rehabilitasyonu

Rehabilitasyonun hedefi SSS'in inme ile ilişkili hasarını takiben motor becerilerin ve fonksiyonun kazanılmasının temelini oluşturan nöronal reorganizasyonu uyararak; Kaybolmuş yeteneğin geri kazanımı, İnce motor denetimin iyileştirilmesi, Duyunun arttırılması, Kaybolan özelliklerin yerine geçecek becerilerin sağlanması, Komplikasyonların önlenmesi hedeflenir(Buma, Kwakkel, & Ramsey, 2013).

Rehabilitasyon yaklaşımları konvansiyonel ve gelişmiş rehabilitasyon programları olarak iki genel grupta kategorize edilir. Konvansiyonel rehabilitasyon yaklaşımları; Nörofizyolojik fonksiyonel ilkelere dayalı motor kontrol, öğrenme veya güçlendirme programlarını içerir: Brunnstrom yöntemi, Bobath yöntemi, PNF (Propioseptif nöromusküler fasilitasyon), Johnstone bu grupta anılan yöntemlerdir. Nörofizyolojik Mekanizmalar, genel olarak pek çok fizyoterapi yaklaşımının etki mekanizması prorioseptif ve kuteneal duyuların fasilitasyonu veya inhibisyonu prensibine dayanmaktadır. Proprioseptörler, mekanoreseptörler ve kuteneal reseptörlerin uyarılmasına dayalı yaklaşımlar bu nedenle genel olarak nörofizyolojik yaklaşımlar olarak adlandırılır. Gelişmiş Rehabilitasyon Yöntemleri kısacası yeni yaklaşımlar: Ayna Terapisi (Mirror Therapy), Mental İmgelme, (Mental Imagery), Zorunlu Kullanım Terapisi (Constraint-Induced Movement Therapy), Sanal Gerçeklik (Virtuel Reality), Bilateral Hareket Tedavisi (Bilateral Movement Therapy), Göreve Spesifik Eğitim (Meaningful Task Specific Training), Biofeedback (Biofeedback), Non-invazif Beyin Stimülasyon Teknikleri (rTMS; tDCS), Nöromusküler Elektriksel Stimülasyon (NMES), Fonksiyonel Elektriksel Stimülasyon (FES), Robot Yardımlı Tedaviler (Robotic Rehabilitation), Farmakolojik Tedaviler, Kök Hücre Tedavileri (Stem Cell Therapy) şeklinde sıranabilir(Marque, Gasq, Castel-Lacanal, De Boissezon, & Loubinoux, 2014).

Bu hastaların günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirmelerine olanak sağladığından, bakıcıların ve sağlık personelinin talebini azalttığından ve bu hastaların sosyal katılımı sürdürmelerine fırsat vererek yaşam kalitelerini arttırdığından hastaların iyileşmesi bir önceliktir. İnme sonrası hastalarda üst ekstremité fonksiyonunun yeniden sağlanması esas olsa da, sakatlığın derecesine bağlı olarak tam motor fonksiyonun yeniden kazanılması her zaman mümkün olmayabilir. Bir miktar rezidüel kas aktivitesine sahip inme hastalarında, egzersiz veya fizik tedaviye bağlı beyin plastisitesinin duyusal-motor fonksiyonu düzelttiği bulunmuştur(Anwer et al., 2022).

Çeşitli çalışmalar, inme sonrası iyileşme ve plastisite için robot yardımlı rehabilitasyonun umut verici olumlu sonuçlarını göstermiştir. Yardımcı teknolojiler (protez ekstremiteler ve cihazlar), insan vücudunun kaybolan işlevinin yerine konması için uygun bir seçenektir. Bu teknolojiler engelli eli hareket ettirebilir veya ekstremitelerde kas kasılmaları oluşturmak için kasları elektriksel olarak uyarabilir. İnme olmuş veya atrofiye olmuş kaslar, uzun süreli implante edilmiş sistem veya yüzey elektrotları kullanılarak nöromüsküler elektriksel stimülasyon (NMES) ile onarılabilir. İnme veya C1-C4 yaralanması olan hastalar bazen NMES'in kısıtlı kullanımına neden olan motor nöron hasarına bağlı olarak kas motor hareketini tamamen kaybederler. Hemiplejik hastalar, hastalığın başlangıcından 48 saat sonra başlayarak stabil durumda rehabilitasyon için çeşitli multidisipliner ve destekleyici hizmetlere ihtiyaç duyarlar(Anwer et al., 2022).

Konuşma, mesleki ve fiziksel terapiler, hastaların becerilerinin (motor, sözel vb.) geliştirilmesinde önemli bir rol oynayarak hastaların minimum refakatçi yardımıyla yaşayabilecekleri bir ortamın yaratılmasına yardımcı olur. Ayrıca, iyi yapılandırılmış ve otonom fiziksel rehabilitasyon sistemleri, ortez, protez, tekerlekli sandalye ve yürüteç gibi elektrikli cihazlarla tüm altyapı, hareketlilik ve erişilebilirlik engellerinin en aza indirilmesine yardımcı olur. Adaptif plastisitenin inme sonrası motor iyileşmesinde uzun süre önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Çeşitli spesifik terapötik üst ekstremitte egzersizleri, inme hastalarında serebral plastisiteyi etkiler. İyi programlanmış bir rehabilitasyon sistemi, daha hızlı ve daha iyi fonksiyonel sonuçlara ulaşmayı destekler(Anwer et al., 2022).

6.Erken Dönemde İnme Rehabilitasyonu

Yaralanmadan sonra serebral kortekste çeşitli fonksiyonel değişiklikler olur ve yaralanma/inme başlangıcından sonraki birkaç hafta veya ay boyunca önemli yapısal değişikliklere uğrar. Bozulmuş ekstremitte tekrarlayan görev uygulamaları kortikal plastisite üzerinde modülatör bir etkiye neden olur. Eğitim terapileri muhtemelen serebral kortekste yeni organizasyon mekanizmalarını etkileyebilir, böylece fonksiyonel iyileşmeyi teşvik edebilir. İnme hastalarında acil, çoklu duyuşal ve yoğun rehabilitasyon müdahaleleri, bozulmuş ekstremitelerdeki fonksiyonel aktiviteleri etkili bir şekilde yeniden kazanmaya yardımcı olur(Anwer et al., 2022).

Motor öğrenme, uygulamanın sinirsel bir özelliğini yansıtır çünkü motor beceri edinimi, uygulama sırasında ortaya çıkan duyuşal ve motor bilgilerin entegrasyonunu içerir. Sonuçta doğru, tutarlı ve becerikli hareketlerle sonuçlanan duyu

motor entegrasyonunu sağlar. Kaliteye ek olarak, etkili ve maksimum iyileşmenin diğer temel bileşenleri rehabilitasyon müdahalesinin zamanlaması, yoğunluğu ve katılımıdır(Talaty & Esquenazi, 2023).

İnme sonrası en büyük iyileşmenin ilk üç ay içinde gerçekleştiği hem hayvan hem de insan çalışmaları tarafından tespit edilmiştir. Bu, inmeli popülasyonda dengeyi ve hareketliliği geliştirmek için erken rehabilitasyon müdahale yaklaşımlarına olan ihtiyacı vurgulamaktadır(Talaty & Esquenazi, 2023).

Ekstremit motor disfonksiyonu, inmenin yaygın bir komplikasyonudur. Rehabilitasyon için en uygun dönem inme sonrası 1 ay içindedir ve erken rehabilitasyon 3 ay içinde iyileşme olarak tanımlanmaktadır. Bilimsel ve etkili rehabilitasyon eğitimi, beyin kollateral dolaşımının sağlanmasında, nörolojik fonksiyonun ve ekstremit motor yeteneğinin geri kazanılmasında olumlu bir rol oynar. İnmeli hastalar için bir rehabilitasyon eğitimi müdahalesinin, hastaların beyin ve ekstremit fonksiyonlarını etkili bir şekilde iyileştirebileceği ve kök hücreleri harekete geçirebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(Sun, Zhang, Yang, & Wang, 2023).

Erken rehabilitasyon eğitimi, tedavinin ilk aşamasında hastalığın teşhisi için formüle edilen rehabilitasyon şemasını ifade eder. Mevcut araştırma bulguları, inme ortaya çıktıktan sonra hücre nekrozunun geri dönüşümsüz olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, periferik doku fonksiyonlarının bir kısmı geri yüklenir. Bazı araştırmacılar, inme hastaları için erken rehabilitasyon eğitiminin, nörolojik ve ekstremit motor fonksiyonlarının rehabilitasyonuna elverişli olan penumbra bölgelerinde yeni sinapsların oluşumunu teşvik edebileceğine dikkat çeker. Şu anda, inmeli hastalar için rehabilitasyon eğitiminin müdahale süresi konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca rehabilitasyon eğitiminin hastalık stabil hale geldikten sonra yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir(Sun et al., 2023).

Han ve ark. yaptıkları bir çalışmada erken rehabilitasyon eğitiminin inmeli hastaların ekstremit motor fonksiyonlarının rehabilitasyonu için daha elverişli olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca Sun L. ve ark. yaptıkları bir çalışmada radikal tedaviye dayalı olarak, inme hastalarının tümüne erken rehabilitasyon eğitimi vermiştir. Rehabilitasyon grubu için Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği skorunun konvansiyonel gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu ortaya çıkmıştır ($p<0.01$). Yukarıdaki araştırma bulguları, erken rehabilitasyon eğitiminin üst ekstremit ve nörolojik fonksiyonların rehabilitasyonunu etkili bir şekilde destekleyebileceğini, günlük yaşam aktivitesini artırabileceğini ve inme hastalarının yaşam kalitesini iyileştirebileceğini göstermiştir(Sun et al., 2023).

6.Robotik Rehabilitasyon ve Sanal Gerçeklik Yöntemleri ile Üst Ekstremité Rehabilitasyonu

Gelişen teknolojiyle birlikte inme sonrası rehabilitasyon yöntemlerinde alternatif yöntemler gelişmektedir. Robotik rehabilitasyon ve sanal gerçeklik yöntemlerinin rehabilitasyon amaçla kullanımı giderek daha fazla yaygınlaşmaktadır. Motor kontrol ve fonksiyonel eğitim yoluyla rehabilitasyon, felç sonrası motor iyileşmeyi kolaylaştırır ve hastanın günlük hayata katılımını artırır. Hastanın motor becerilerini yeniden öğrenmesi için motor kontrol eğitiminin uygulanması aynı zamanda nöroplastisiteyi de kolaylaştırır. Nöroplastisite, büyüme ve yeniden organizasyon yoluyla fonksiyonel ve yapısal değişikliklere uğrayan beyin kapasitesi olarak tanımlanır. Dahası, nöroplastisite motor iyileşmeye yardımcı olur. Önceki çalışmalar, adaptif nöroplastisiteyi arttırmanın ve beyin aktivitesini teşvik etmenin motor fonksiyonu iyileştirmeye yardımcı olduğunu ortaya çıkardı. Bu nedenle felçli hastaların rehabilitasyonunda motor kontrol eğitimi kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, motor kontrol eğitiminin zorluğu, müdahalenin etkinliğini büyük ölçüde etkileyen düşük motivasyon ve uyumdur. Hastaların rehabilitasyon motivasyonunu artırmak için sanal gerçeklik (VR) kullanımını içeren rehabilitasyon faaliyetleri geliştirilmiştir(Huang et al., 2022).

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, sanal gerçeklik(VR) kullanılarak yapılan rehabilitasyonun inme hastalarında üst ekstremité rehabilitasyonu için yeni ortaya çıkan bir tedavi seçeneği olduğundan bahsedilmiştir. VR'nin faydaları; gerçek zamanlı geri bildirim, kolay uyarlanabilirlik ve gerçek dünyayı taklit eden güvenli ortamların sağlanması olarak sıralanmaktadır. VR'nin oyun özelliği, hastaların eğlenceyi, olumlu duyguları ve katılımı deneyimlemelerine olanak tanır. Bu nedenle, VR ile rehabilitasyon daha yoğun ve tekrarlayan bir eğitime olanak sağlar; bu da rehabilitasyon ve nöral plastisitenin desteklenmesi için önemlidir. Mina P. Ve ark. ek yerçekimi dengelemesi gerektirmeyen düzlemsel hareket egzersizi içeren VR tabanlı bir rehabilitasyon cihazı olan Rapael Smart Board™'u (SB; Neofect Inc., Yong-in, Kore) geliştirmişlerdir. Yerçekimine karşı kas kolaylaştırma ihtiyacını azaltan, tam yer çekimi destekli bu iki boyutlu düzlemsel hareket, yer çekimi altındaki üç boyutlu harekete göre çok daha kolay katılım sağlar. Güvenli ve öğrenmesi kolay olduğu bilinmektedir. Omuz ağrısı ve spastisitenin daha az kötüleşmesiyle motor yeteneği iyileştirdiği gösterilmiştir; bu nedenle motor yeteneği azalmış hastalar için faydalıdır. Ek olarak, doğrusal kılavuzların neredeyse sıfır sürtünmesi, çok çeşitli tekrarlayan aktif hareket aralığı (AROM) egzersizlerine olanak tanır. Ayrıca SB, orijinal olarak engelli hastalar için geliştirilen ve inme rehabilitasyonunda etkinliği kanıtlanmış olan Rapael Clinic yazılımını benimsemiştir(Park et al., 2019).

Çağdaş rehabilitasyonun ana prensibi, motor öğrenmeyi teşvik etmek için güçlü bir uyarıcı olan, çok sayıda tekrara sahip, göreve özgü bir uygulamadır. Doz-yanıt ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, daha fazla tedavinin daha iyi motor iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, maliyet, hastalarda tekrarlayan zorlanma yaralanmaları ve terapistlerin sınırlı mevcudiyeti nedeniyle geleneksel tedaviler hala gerektiği kadar yoğun veya sık olarak uygulanamamaktadır. Kol motor iyileşmesini arttırmak için tek taraflı, iki taraflı, proksimal kol ve distal kol eğitim cihazları dahil olmak üzere çeşitli robot destekli sistemler geliştirilmiştir. Robotlar, motivasyonu yüksek bir ortamda minimum denetimle hareketlerin yüksek oranda tekrarlanmasını teşvik eder. Robotik cihazlar, kullanıcılara uygun tedavi sağlamalı ve geleneksel terapi ilkelerine uygun olmalıdır. Kurulumu kolay olmalı, kullanıcılara hitap etmeli, terapistlerin minimum denetimini gerektirmeli ve ideal olarak motor performansını ve terapi sonuçlarını değerlendirebilmelidir(Tomić et al., 2017).

Rehabilitasyon robotları, motor bozuklukların rehabilitasyonu için giderek daha fazla araştırılan ve kullanılan yenilikçi bir teknolojidir. Robotik yardımcı terapi, motor yeniden öğrenme teorilerinin uygulanmasına izin verir. Çünkü terapiyi yoğunlaştırır, gerektiğinde yardım sağlar, bireyin hareket performansını ölçer ve geri bildirim sağlar(Dehem et al., 2019).

Yakın zamanda yapılan bir Cochrane incelemesi, üst ekstremité bozukluğunu azaltmak ve günlük yaşam aktivitelerinin yürütülmesini iyileştirmek amacıyla inme rehabilitasyonu için robotik rehabilitasyonu önermiştir. Ancak Zhang ve ark. , robotik rehabilitasyon ile konvansiyonel tedavinin etkinliğini karşılaştırırken dikkate alınması gereken 2 faktörün altını çizmiştir: inme sonrası faz (erken veya kronik) ve tedavi miktarı(Dehem et al., 2019).

Kanada İnme En İyi Uygulamalarına göre , üst ekstremité rehabilitasyonu etkilenen ekstremitenin “anlamli, ilgi çekici, tekrarlayan, aşamalı olarak uyarlanmış, göreve özgü ve hedefe yönelik bir eğitim” almasını içermelidir. Rehabilitasyon teknolojisindeki ilerlemelerin, özellikle robotik, sanal gerçeklik (VR) ve nöromüsküler elektriksel stimülasyonun (NMES), bu tür tekrarlayan ve görev odaklı eğitimin sağlanması yoluyla inmeli bireylerin üst ekstremité fonksiyonunun iyileştirilmesinde bireysel olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Nahid N. ve ark. görüşüne göre VR, robotik rehabilitasyon yoluyla elde edilen üst ekstremité fonksiyonel kazanımlarını pekiştirebilir(Norouzi-Gheidari et al., 2021).

Son yıllarda sanal gerçeklik (VR), rehabilitasyon sürecinde görev yönelimi, tekrarlama ve yoğun tedaviler oluşturma olasılığı gibi gerekli hedeflerin geliştiri-

rilmesine olanak tanıyan ek bir araç olarak rehabilitasyon protokollerinin bir parçası haline gelmiştir. VR, hastalara hem fiziksel hem de psikolojik düzeyde çözümler sunar; her ikisi de bu patolojideki ortak problemlerdir. Bazı yazarlar VR gözlük terapilerinin önümüzdeki yıllarda tıbbi, teknolojik ve psikolojik disiplinleri kapsayan geniş bir araştırma alanı haline geleceğini öngörmektedir. İnme hastalarında (akut, subakut ve kronik evrelerde), VR'nin faydaları başka bir müdahalenin tamamlayıcısı olarak kullanıldığında ortaya çıkar ve tek tedavi olarak kullanıldığında sonuçları diğer tedavilerden daha az değildir. Çoklu duyuşsal entegrasyon (görsel , işitsel, dokunsal) yoluyla sanal ortamlarda gerçeğe benzer etkileşim kurma fırsatı, daha fazla hasta motivasyonu ve katılımı gibi faydalar sunar, ayrıca giderek daha ekonomik olması ve dolayısıyla kullanımının yaygınlaşması gibi faydalar sunar . Artan kullanımlarına rağmen felçli hastalar için özel olarak tasarlanmış oyunların eksikliği söz konusudur. Ticari oyunlar, bu hastaların diğerlerinin yanı sıra artan ton gibi özelliklerini dikkate almamaktadır ve bu nedenle, bu popölasyon için özel protokoller gereklidir(Aguilera-Rubio et al., 2022).

Jigna P. ve ark. inme sonrası erken dönemde yoğun tedavi sağlamanın fizibilitesini test etmek amacıyla bir çalışma yapmıştır. Spesifik olarak, çalışma, inme sonrası 1 ay içinde uygulanan ilave 8 saatlik özel, yoğun (saatte 200-300 ayrı el veya kol hareketi) sanal gerçeklik (VR)/robotik tabanlı üst ekstremite eğitiminin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Transkraniyal Manyetik Stimölasyon (TMS) aracılığıyla ölçülen bozulma ve davranış ve kortikal yeniden organizasyondaki belirgin değişiklikleri saptamayı amaçlamıştır. Yapılan bu çalışmada, yedi denek, yatarak tedavilerine (PT, OT, ST) ek olarak üst ekstremite VR/robotik eğitimi almıştır. Altı denek yalnızca yatarak tedavilerini almıştır. Hepsisi Üst Ekstremitte Fugl-Meyer Değerlendirmesi (UEFMA), Bilek AROM'u, Maksimum Sıkıştırma Kuvveti, davranış içi Wolf Motor Fonksiyon Testi (WMFT) ölçekleriyle değerlendirilmiştir. Ayrıca eğitimden sonraki 6 aya kadar TMS haritalaması almıştır. Tüm sonuç ölçümleri için zaman içinde gruplar arasındaki farklılıkları ölçmek amacıyla ANOVA'lar gerçekleştirilmiştir. Artan nöroplastisitenin erken döneminde ipsilezyonel kortikal haritalardaki değişiklikler ile üst ekstremite bozukluğundaki uzun vadeli değişiklikler ve davranış ölçümleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında VR/robotik grubu, olağan bakım grubuyla karşılaştırıldığında UEFMA ve Bilek AROM puanlarında önemli ölçüde daha fazla iyileşme sağlamıştır. VR/robotik grup için Birinci Dorsal İnterosseus (FDI) kas haritası alanındaki değişiklikler ile WMFT ve Maksimum Kuvvet değişiklik puanları arasındaki ilişkide de daha az değişkenlik vardır(Patel et al., 2019).

KAYNAKLAR

- Aguilera-Rubio, Á., Cuesta-Gómez, A., Mallo-López, A., Jardón-Huete, A., Oña-Simbaña, E. D., & Alguacil-Diego, I. M. (2022). Feasibility and efficacy of a virtual reality game-based upper extremity motor function rehabilitation therapy in patients with chronic stroke: A pilot study. *International journal of environmental research and public health*, 19(6), 3381.
- Anwer, S., Waris, A., Gilani, S. O., Iqbal, J., Shaikh, N., Pujari, A. N., & Niazi, I. K. (2022). *Rehabilitation of upper limb motor impairment in stroke: A narrative review on the prevalence, risk factors, and economic statistics of stroke and state of the art therapies*. Paper presented at the Healthcare.
- Bai, Z., Fong, K. N., Zhang, J. J., Chan, J., & Ting, K. (2020). Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 17, 1-20.
- Barclay, R. E., Stevenson, T. J., Poluha, W., Semenko, B., & Schubert, J. (2020). Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5).
- Buma, F., Kwakkel, G., & Ramsey, N. (2013). Understanding upper limb recovery after stroke. *Restorative neurology and neuroscience*, 31(6), 707-722.
- Dehem, S., Gilliaux, M., Stoquart, G., Detrembleur, C., Jacquemin, G., Palumbo, S., . . . Lejeune, T. (2019). Effectiveness of upper-limb robotic-assisted therapy in the early rehabilitation phase after stroke: A single-blind, randomised, controlled trial. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 62(5), 313-320.
- Efremova, D., Ciolac, D., Zota, E., Glavan, D., Ciobanu, N., Aulitzky, W., . . . Movila, A. (2023). Dissecting the Spectrum of stroke risk factors in an apparently healthy population: paving the roadmap to primary stroke prevention. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(2), 35.
- Hatem, S. M., Saussez, G., Della Faille, M., Prist, V., Zhang, X., Dispa, D., & Bleyenheuft, Y. (2016). Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 442.
- Huang, C.-Y., Chiang, W.-C., Yeh, Y.-C., Fan, S.-C., Yang, W.-H., Kuo, H.-C., & Li, P.-C. (2022). Effects of virtual reality-based motor control training on inflammation, oxidative stress, neuroplasticity and upper limb motor function in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *BMC neurology*, 22(1), 21.
- Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7609.

- Marque, P., Gasq, D., Castel-Lacanal, E., De Boissezon, X., & Loubinoux, I. (2014). Post-stroke hemiplegia rehabilitation: evolution of the concepts. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 57(8), 520-529.
- Marquez-Chin, C., & Popovic, M. R. (2020). Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. *Biomedical engineering online*, 19(1), 34.
- Martino Cinnera, A., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Giorgi, F., Caltagirone, C., & Koch, G. (2020). Health-related quality of life (HRQoL) after stroke: Positive relationship between lower extremity and balance recovery. *Topics in stroke rehabilitation*, 27(7), 534-540.
- Mohan, D. M., Khandoker, A. H., Wasti, S. A., Ismail Ibrahim Ismail Alali, S., Jelinek, H. F., & Khalaf, K. (2021). Assessment methods of post-stroke gait: A scoping review of technology-driven approaches to gait characterization and analysis. *Frontiers in Neurology*, 12, 650024.
- Norouzi-Gheidari, N., Archambault, P. S., Monte-Silva, K., Kairy, D., Sveistrup, H., Trivino, M., . . . Milot, M.-H. (2021). Feasibility and preliminary efficacy of a combined virtual reality, robotics and electrical stimulation intervention in upper extremity stroke rehabilitation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 18, 1-10.
- Park, M., Ko, M.-H., Oh, S.-W., Lee, J.-Y., Ham, Y., Yi, H., . . . Shin, J.-H. (2019). Effects of virtual reality-based planar motion exercises on upper extremity function, range of motion, and health-related quality of life: a multicenter, single-blinded, randomized, controlled pilot study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-13.
- Patel, J., Fluet, G., Qiu, Q., Yarossi, M., Merians, A., Tunik, E., & Adamovich, S. (2019). Intensive virtual reality and robotic based upper limb training compared to usual care, and associated cortical reorganization, in the acute and early sub-acute periods post-stroke: a feasibility study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-12.
- Saini, M., Singh, N., Kumar, N., Srivastava, M. P., & Mehndiratta, A. (2022). A novel perspective of associativity of upper limb motor impairment and cortical excitability in sub-acute and chronic stroke. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 832121.
- Sun, L., Zhang, H., Yang, Y.-M., & Wang, X.-S. (2023). Exploration of the influence of early rehabilitation training on circulating endothelial progenitor cell mobilization in patients with acute ischemic stroke and its related mechanism under a lightweight artificial intelligence algorithm. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 27(12).
- Talat, M., & Esquenazi, A. (2023). Feasibility and outcomes of supplemental gait training by robotic and conventional means in acute stroke rehabilitation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 20(1), 134.

- Tomić, T. J. D., Savić, A. M., Vidaković, A. S., Rodić, S. Z., Isaković, M. S., Rodríguez-de-Pablo, C., . . . Konstantinović, L. M. (2017). ArmAssist robotic system versus matched conventional therapy for poststroke upper limb rehabilitation: a randomized clinical trial. *BioMed research international*, 2017.
- Zhang, B., Li, D., Liu, Y., Wang, J., & Xiao, Q. (2021). Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced nursing*, 77(8), 3255-3273.



BÖLÜM 24

Hipoterapinin Serebral Palsili Bireylerin Rehabilitasyonundaki Rolü ve Etkileri

Aslınur Atalay¹ & Metehan Yana²

¹ Fizyoterapist, Karabük/Türkiye, ORCID: 0009-0000-0187-4293

² Dr. Öğr., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük/Türkiye, ORCID: 0000-0002-9290-1716

Giriş

Serebral Palsi; merkezi sinir sisteminde doğum öncesinde, doğum sırasında veya doğum sonrasında hasar meydana gelmesiyle oluşan nörolojik bir rahatsızlıktır. Serebral palsili bireylerde postür, denge ve kas tonusu gibi faktörlerde bozulmalar yaşanır. Alternatif tedavi olarak kullanılan hipoterapi, atların yürüyüş mekanizmasının fiziksel ve nörolojik terapi amacıyla kullanıldığı bir yöntemdir. Atların ritmik hareketleri ve vücut sıcaklığı, motor ve nörolojik girdiler uyarılar sağlayarak bireylerin kaba motor becerilerinin, postüral kontrolünün ve denge reaksiyonlarının gelişimini destekler. Serebral palsili bireylerde hipoterapinin; kas tonusunun düzenlenmesi, spastisitenin azaltılması ve motor fonksiyonların iyileştirilmesi gibi çeşitli faydaları bulunmaktadır (Şimsek, 2019). Hipoterapi, Yunanca kökenli bir kelime olup, "at" anlamına gelen "Hippos" ve terapi sözcüklerinin birleştirilmesinden türemiştir. Tarih boyunca atlar, evcilleştirilen ilk hayvanlardan biri olarak önemli bir rol oynamıştır. (Ribeiro & ark., 2018). Atların insan yürüyüşüne mekanik olarak benzer ritmik hareketlere sahip olmaları, atların terapide ideal bir araç olarak kullanılmalarını sağlamıştır. Denge ve koordinasyon eğitimi amacıyla atın kendine has yürüyüş mekanizmasından yararlanılarak tedavi de etkin olarak yararlanılmaktadır (Wheeler, 2003). Terapötik at binme olarakta bilinen hipoterapide atın vücut ısısı ve ritmik hareketlerinden yararlanılarak ve atın çok boyutlu hareketlerini kullanarak konuşma bozukluğu, denge problemi, hiperaktivite ve algılama gibi problemleri rehabilite etmek için uygulanır (Köseman & Şeker, 2015'a). Hipoterapi; bireylerin fiziksel, nörolojik ve psikososyal gelişimlerini destekleyen bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda farklı hastalıklara sahip bireylerin denge, güç ve yürüme faaliyetlerini geliştirmek amacıyla da uygulanır (Johnson ,2009). Atların hareketleri; bireyin denge, duruş ve motor becerilerinin gelişmesine katkı sağlar. Bu yöntemde atın hareketleri bireye ritmik ve sürekli bir şekilde aktarılarak motor ve duyu girdileri sağlanır. Ayrıca at sırtındaki sıcaklık, kasların gevşemesine ve kas tonusunun düzenlenmesine yardımcı olur (Meregilliano, 2004). Hipoterapi, atın doğal hareketlerinin kullanıldığı ve çeşitli nörolojik, duygusal veya fiziksel engelleri olan bireyler için bir tedavi yöntemi olarak uygulanır. Terapinin temelinde, atın hareketlerinin, hastaların vücut hareketlerine uyum sağlaması ve bu sayede denge, koordinasyon, kas gücü ve motor beceriler gibi özelliklerin iyileştirilmesi hedeflenir. Bu tedavi şekli; fizyoterapistler, mesleki terapistler, konuşma terapistleri ve psikologlar gibi sağlık profesyonellerinin iş birliğiyle uygulanır (Yazıcı,2018). Hipoterapi, yalnızca fiziksel iyileşmeyi değil aynı zamanda duygusal ve zihinsel iyileşmeyi de teşvik eden bir yöntemdir. Atın hareketleri, bireylerin bedensel farkındalıklarla-

rını artırarak kaslarını daha verimli kullanmalarını sağlar. Bunun yanı sıra, duygusal rahatlatma ve stresin azaltılması gibi psikolojik faydalar da sunmaktadır (Johnson,2009). Bu yüzden hipoterapi, fiziksel rehabilitasyonun yanı sıra duygusal destek sağlayan çok yönlü bir tedavi biçimi olarak kabul edilir (Champagne & Dugas 2010). Hipoterapi seanslarının süreleri genellikle 20- 40 dakika arasında değişmektedir. Bu değişikliği belirleyen faktör ise atın yaşı, fiziksel özellikleri ve eğitimi gibi faktörlerdir (Ciesla,2007). Bu tedavi, çeşitli hasta grupları üzerinde uygulanabilir; özellikle engelli bireyler, otizm gibi nörolojik bozuklukları olan çocuklar ve rehabilitasyon sürecindeki yetişkinler, hipoterapiden fayda görebilir. Atın hareketleri, hastanın vücut yapısına uyum sağlayarak çeşitli uyaranlar göndererek kasların çalışmasını düzenler ve motor gelişimi destekler (Medeiros & Dias, 2002; Torquato & diğerleri, 2013).Böylece, tedavi süreci kişiye özel bir yaklaşım gerektirir ve her bireyin ihtiyacına uygun bir program oluşturulması sağlanır (Yazıcı,2018). Hipoterapi; insan ve at arasındaki ilişkiyi bilimselliğe dayandırarak tedavi yöntemi olarak uzun zamandır kullanılan bir yaklaşımdır. Hastalarda atın salınım hareketleri ve sıcaklığından yararlanarak bireylerin denge, koordinasyon ve kas kontrolünü geliştirmeyi hedefler. Literatürde bu konu ile yapılan çalışmalar sınırlı olduğundan dolayı hipoterapi ve hipoterapinin serebral palsili bireylerdeki kullanımı hakkında bilgi vermek ve tedavilerinde hipoterapiden faydalanacak sağlık profesyonelleri için ön bilgi oluşturmak amaçlanmıştır.

Hipoterapinin Tarihçesi

Hipoterapinin tarihi, atların insanlık tarihi boyunca sadece ulaşım ve savaş aracı olarak kullanılmasının ötesine geçerek atların tedavi amaçlı kullanımına kadar uzanır. İlk olarak atların fiziksel rehabilitasyon amacıyla kullanılması fikri, 19. yüzyılda Avrupa'da gelişmeye başlamıştır. Özellikle Fransa ve Almanya'da, felçli ve kas hastalıkları olan bireylerin tedavisinde atların terapötik kullanımı yaygınlaşmıştır (Yazıcı,2018). Bu dönemde, atların hareketlerinin, hastaların kaslarını çalıştırarak rehabilitasyon sürecini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Modern hipoterapi, 20. yüzyılın ortalarında Batı Avrupa'da daha sistematik bir şekilde uygulanmaya başlanmasıyla birlikte 1960'lar ve 1970'ler boyunca, atın terapötik bir araç olarak kullanılması fikri daha geniş kabul görmeye başlamıştır. Özellikle 1969'da Avrupa'da kurulan ilk hipoterapi dernekleri, bu tedavi yönteminin bilimsel temellerini atmış ve klinik çalışmalarla etkinliğini kanıtlamıştır (Champagne & Dugas 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise hipoterapinin popülerleşmesi 1970'lerin başında başlamıştır. Amerikan Hipoterapi Derneği (AHA), terapistlerin eğitimine yönelik standartları belirleyerek bu tedavi yönteminin yayılmasında önemli bir rol oynamıştır. (Von Arbin,1994). Türkiye'de ise TSK ASEM kapsamında TSK Özel eğitim ve rehabilitasyon merkezinin birlikte

alışmalar sürdürdüğü, alanında uzmanlaşmış sağlık çalışanları atları tedavi amacıyla kullanarak faaliyetlere başlamıştır (n, 2020). Günümüzde hipoterapi, yalnızca fiziksel engelli bireyler için değil aynı zamanda duygusal ve zihinsel sağlık sorunları olan bireyler için de yaygın bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tedavi, farklı terapistlerin iş birliğiyle, her birey için özelleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir ve bu sayede tedavi süreci, etkili bir şekilde ilerler (Johnson, 2009). Tedaviye katılan terapistlere fizyoterapist, psikolog, iş uğraşı terapistleri örnek verilebilir (Heine,1997). Ayrıca at antrenörleri de bu rehabilitasyon ekibine dahildir (evik, 2020; Uzun Dönmez, 2019).

Hipoterapide Seçilecek Atın zellikleri

Hipoterapi, atların ritmik hareketlerini ve enerji akışını terapötik bir araç olarak kullanarak, bireylerin fiziksel ve psikolojik iyileşmelerine katkıda bulunan bir yöntemdir. Ancak bu tedavi yönteminin etkinliği ve güvenliği, kullanılacak atların doğru şekilde seçilmesine büyük ölçüde bağlıdır. Atların sadece fiziksel özellikleri değil, aynı zamanda karakterleri ve davranışları da terapi sürecinde önemli bir rol oynar. Hipoterapi için seçilecek atlar, terapinin başarısını doğrudan etkileyen unsurlardandır. Atların eğitilmiş, komutları dinleyen bir yapıda ve sakin olmaları gereklidir. Bu zellikler, tedavi sürecinin güvenliği için çok önemlidir çünkü terapide kullanılan atların binen kişiye zarar vermemesi veya tedavi ekibine bir tehdit oluşturması gerekir. Bununla birlikte, atın sağlığı da kritik bir faktördür. Aşırı yaşlı veya sağlıksız atlar, tedavi sürecine olumsuz yansiyabilir. Bu nedenle, terapötik amaçlarla kullanılacak atların genellikle 5 yaş ve üzeri fakat yaşlılık belirtileri göstermeyen sağlıklı atlar olması gereklidir. Bunun dışında, atın yürüyüş paterninin de büyük önemi vardır. Atın ritmik, düzenli ve estetik bir yürüyüşe sahip olması, terapi sırasında binicinin vücut hareketlerinin uyumlu ve stabil bir şekilde gelişmesine olanak tanır. Bu, özellikle kas ve denge geliştiren bir terapi yönteminde oldukça önemlidir. Binicinin adım aralığına benzer bir yürüyüş, tedavi sürecini daha etkili kılar. Farklı boyutlardaki atlar, farklı biniciler için tercih edilebilir. Örneğin, daha büyük ve uzun vücutlu atlar, terapide daha akıcı ve tolere edilebilir salınımlar sağlar. Ancak kısa ve kare vücutlu atlar, binicinin postüral kontrolünü sağlamada zorluklar yaratabilir. Pony cinsi atlar, özellikle daha küçük boyutları nedeniyle güvenli ve kolay transfer için uygun olabilir. Ancak, ponylerin yürüyüş paternleri genellikle daha az ritmik olduğundan, binicinin terapiden elde ettiği fayda da sınırlı olabilir. Bu nedenle, hipoterapi için ideal atların hem güvenli hem de terapötik amaçlara hizmet edebilecek özelliklerde olması gerekmektedir (n, 2020; Ciesla, 2007).

Hipoterapinin Amaçları

Hipoterapinin temel amacı, bireylerin hem fiziksel hem de duygusal açıdan iyileşmelerine yardımcı olmak ve yaşam kalitelerini artırmaktır. Bu tedavi, atın doğal hareketlerini kullanarak, hastaların sinir sistemi, kas yapısı ve psikolojik durumları üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Hipoterapinin amacı, tedavi edilen her bireyin vücut sistemlerini daha uyumlu hale getirmek, kas fonksiyonlarını güçlendirmek, dengeyi artırmak ve sosyal becerilerle birlikte duygusal iyileşmeyi sağlamak olarak özetlenebilir. Hipoterapinin en belirgin amaçlarından biri, bireylerin motor becerilerini geliştirmek ve kas fonksiyonlarını güçlendirmektir. Atın hareketleri; özellikle denge, koordinasyon ve kas gücü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Atın ritmik adımları, hastaların bacak kaslarını çalıştırarak, hastaların eklemelerini esnetir ve güçlendirir. Ayrıca atın yaptığı ritmik hareketi, vücut üzerinde sürekli bir uyarı yaratarak bireyin kas sisteminin daha verimli çalışmasını sağlar. Bu tedavi şekli, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve nörolojik rahatsızlıklar nedeniyle güçsüzleşmiş kaslar üzerinde doğrudan iyileştirici bir etki meydana getirir (Yazıcı, 2018). Hipoterapinin bir diğer amacı, duygusal ve psikolojik iyileşmeyi teşvik etmektir. Atla yapılan terapiler, bireylerin güvenli ve rahat bir ortamda terapiye katılmalarını sağlar. Atın sakinleştirici hareketleri; bireylerin kaygı seviyelerini düşürerek stresin azalmasına yardımcı olur ve psikolojik olarak iyileşmenin hızlanmasına katkıda bulunur. Ayrıca, atla etkileşim, bireylerin kendilerini daha güçlü ve rahat hissetmelerini sağlar bu da tedaviye olan olumlu tutumlarını artırır. Atın ritmik hareketleri, bireylerin zihinlerinde bir denge yaratır ve içsel huzur arayışında onlara yardımcı olur (Johnson, 2009). Hipoterapinin bir diğer önemli amacı da sosyal becerilerin ve bağımsızlığın geliştirilmesidir. Atla yapılan terapilerde, hastalar terapistleriyle, diğer bireylerle etkileşimde bulunarak hastaların bağımsızlıklarını artırır ve kendi başlarına karar verme yetisi kazandırarak bireyin sosyal becerilerini artırır. Bu terapiler, özellikle otizm spektrum bozukluğu ve sosyal beceri eksiklikleri yaşayan çocuklar için faydalıdır. Atla etkileşim; çocukların empati, iş birliği, iletişim ve problem çözme gibi sosyal becerileri geliştirmelerini sağlar. Aynı zamanda atla yapılan terapiler, bireylerin bağımsızlıklarını artırmalarına yardımcı olur. Örneğin, bir çocuk, atı kontrol etme ve ona talimatlar verme süreciyle kendi başına daha fazla şey yapabilme yetisini geliştirebilir ve böylece öz güven duygusu artar (Yazıcı, 2018). Atın ritmik hareketleri bebeğin anne karnındayken annesinin hareketlerinde meydana gelen salınım hareketlerini anımsattığından dolayı bu hareketler çocuğa güven duygusu sağlar. Atın ritmik hareketleri insan yürüyüşüne benzemesi yönüyle ise çocukta hareket duyusunun, denge kontrolünün ve yürüme yeteneğinin geliş-

mesini sağlar (Riede, 1988; Armutlu & ark., 2003). Hipoterapi çocukta vücut simetrisini sağlar. Kalça ve dizlerin 90 derece fleksiyonda olduğu pozisyon özellikle serebral palsili çocukların kas tonusunda ve spastisitesinde azalma sağlar (Meregilliano, 2004). At ve hasta arasında bir ilişki meydana gelir ve aynı zamanda çocuk yanındaki diğer eğitimcilerle ve çevresindeki kişilerle iletişimini sağlayarak sosyalleşir. Bireyin arkadaşlık ilişkileri arttıkça kendine olan güven duygusu artar (Glazer & ark., 2004). Hipoterapinin güvenlik, hijyen ve maliyet gibi bazı sınırlılıkları mevcuttur. Hipoterapinin güvenlik açısından risklerine baktığında atların anlık ruh hali değişimleri sonucu agresifleşmeleri, tedavi sırasında hasta ve ekibin yaralanma riski oluşturabilir (Köseman & Şeker, 2015b). Ayrıca kişinin attan düşmesi veya atın bireyi tekmelemesi gibi kazalar da ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu gibi durumlarda bireylerde düşme korkusu oluşturur ve bireyin tedaviye katılımını olumsuz yönde etkiler. Atların bakımı, beslenmesi ve barınması maliyetli olduğu için terapinin genel maliyeti artar. Ayrıca ulaşılabilirlik açısından incelendiğinde atların belirli çevre ve iklim koşullarına duyarlılığı, terapi seanslarının sürekliliğini zorlaştırabilir. Bu durum, tedaviye erişimi sınırlayan önemli bir etkidir (Meregilliano, 2014).

Tedavi alanındaki hijyen koşulları da büyük önem taşımaktadır. Atların idrar ve dışkılarının uygun şekilde temizlenmemesi hem hastalar hem de tedavi ekibi için sağlık riskleri oluşturabilir (Kim & ark., 2018). Fiziksel Yeterlilik açısından değerlendirildiğinde bireyin ata binebilecek fiziksel kapasiteye sahip olması gerekmektedir. Ciddi kas-iskelet rahatsızlıkları veya ağır fiziksel engelleri olan bireyler bu tedaviye uygun olmayabilir (Köseman & Şeker, 2015). Diğer bir kısıtlaması ise yüksek maliyet ve ulaşım zorluğudur. Hipoterapi merkezlerinin kurulumu ve işletilmesi oldukça yüksek maliyetlidir. Ayrıca, bu hipoterapi merkezleri her bölgede bulunmamaktadır bu da terapiye ulaşımı kısıtlayabilir (Ciesla, 2007). Hipoterapi uygulamasının başarılı olması için eğitilmiş at antrenörleri, fizyoterapist, ergoterapist, dil ve konuşma terapisti gibi terapistlerden, psikolog ve veterinerlerden oluşan uzman bir ekibe ihtiyaç vardır. Bu alanda uzman bulmak kısıtlı olduğu için bu da hipoterapiyi kısıtlayan faktörlerdendir (Meregilliano, 2004). Atların bakımı ve eğitimi açısından ise terapide kullanılacak atların düzenli eğitim ve özel bakım gerektirmesi, terapi sürekliliğini etkileyebilecek önemli faktörlerden bir diğeridir. (Uzun Dönmez, 2019). Atlarla yapılan aktivitelerde düşme veya yaralanma gibi riskler vardır. Bu nedenle bireyde herhangi bir sorun olmaması için her seansta güvenlik önlemleri üst düzeyde tutulmalıdır (Çevik, 2020). Psikolojik uyum bakımından ise terapiden yararlanan kişilerin atlara karşı olumlu

bir tutum sergilemeleri önemlidir. Hayvanlardan korkan ya da kaygı duyan bireylerde tedavi süreci daha karmaşık olabilir ve tedavinin ilerleyişinde aksaklıklara yol açabilir (Rothe & ark., 2005).

Hipoterapinin Uygulama Alanları

Hipoterapi, geniş bir hasta kitlesine hitap eden, çok yönlü ve etkili bir tedavi yöntemidir. Fiziksel engelleri olan bireylerden nörolojik rahatsızlıkları bulunan kişilere, psikolojik ve duygusal bozukluklar yaşayan bireylerden sosyal beceri geliştirmeye ihtiyaç duyan çocuklara kadar pek çok alanda faydalı olabilmektedir. Bu tedavi şekli, atın hareketlerinin insan vücudu üzerindeki terapötik etkilerinden yararlanarak, bireylerin fiziksel ve psikolojik iyileşmelerine katkı sağlar. Atların ritmik hareketlerinin ve büyüklüğünün, tedavi sürecinde hastaların bedensel, zihinsel ve duygusal dengeyi yeniden kazanmasına yardımcı olduğu bir gerçektir. Hipoterapinin uygulama alanlarından en yaygın olanı, fiziksel ve nörolojik rahatsızlıkları olan bireylerdir. Serebral palsi, omurilik felci, kas distrofisi, parkinson hastalığı gibi kas-iskelet sistemi bozuklukları ve nörolojik hastalıklar, hipoterapinin etkili olduğu fiziksel ve nörolojik rahatsızlıklardan bazılarıdır. Atın doğal hareketleri, kasları uyandırır ve sinir sisteminin düzgün çalışmasını teşvik eder. Özellikle serebral palsi gibi kasların hareket etmesinde zorluk yaşayan bireylerde, atın adım atma hareketi; hastanın denge, koordinasyon ve kas kontrolünü geliştirir. Bunun yanı sıra, felç geçiren bireylerde atın hareketi, beyindeki sinir bağlantılarının yeniden kurulmasına yardımcı olabilir. Buna bağlı olarak beyin, vücudun hareketlerine uyum sağlamak için yeniden organize olur ve bu da tedavi sürecini hızlandırır (Yazıcı, 2018; Johnson, 2009).



Şekil 1: Hipoterapinin Uygulanışı

Koç & ark., (2023)

Hipoterapi duygusal ve psikolojik sorunları olan kişiler için de faydalıdır. Atla yapılan terapi, kaygı bozuklukları, depresyon, anksiyete ve stres gibi psikolojik rahatsızlıkları olan kişiler üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Bu terapi türü, bireylerin duygusal rahatlama sağlama, özgüven kazanma ve zihinsel sağlıklarını

iyileştirme amacını taşır. Atın büyüklüğü ve hareketleri, terapötik etki yaratmak için son derece önemlidir. Atların büyük yapıları, onlara binen kişilerde bir güven duygusu yaratır ve bu bireylerin stres seviyelerini azaltmalarına yardımcı olur. Özellikle kaygı ve anksiyete bozuklukları yaşayan bireylerde, atla etkileşim; kişiye rahatlama sağlar ve psikolojik olarak sakinleşmelerine yardımcı olur (Johnson, 2009). Hipoterapi, sadece motor ve duygusal beceriler değil, aynı zamanda sosyal becerilerin geliştirilmesinde de önemli bir yer tutar. Atla yapılan grup terapileri, bireylerin diğer kişilerle etkileşim kurmalarını, grup halinde çalışarak iş birliği yapmalarını ve sosyal beceriler kazanmalarını sağlar. Bu tür terapilerde bireyler; atlarla olan ilişkilerini diğer katılımcılarla paylaşarak, empati, sabır ve iletişim becerilerini geliştirirler. Özellikle çocuklar ve gençler, atla yapılan terapilerde iş birliği yapmayı, karşılıklı yardımlaşmayı ve duygu paylaşımını öğrenirler (Champagne, 2010). Ayrıca hipoterapi bireylerin bağımsızlıklarını artırmalarına yardımcı olan önemli bir tedavi şeklidir. Atla bireyin etkileşim halinde olması, kişilere kendi başlarına karar verme yetisi kazandırır. Hipoterapi, motor becerileri geliştirmeye yönelik olarak atların ritmik hareketlerinden faydalanan bir terapi türüdür. Özellikle fiziksel, nörolojik ve psikolojik rahatsızlıkları olan bireyler için son derece faydalı bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu terapinin en önemli avantajı; sadece kasları güçlendirmek ve hareketliliği artırmakla kalmayıp, aynı zamanda bireylerin psikolojik ve sosyal iyileşmelerine de katkı sağlamasıdır. Hipoterapinin etkisi, genellikle motor fonksiyonların geliştirilmesi ve kas tonusunun düzenlenmesi üzerine yoğunlaşmakla birlikte aynı zamanda denge, koordinasyon, özgüven ve duygusal iyileşme gibi önemli faydalar da sağlar. Serebral palsi, otizm, mental problem yaşayan hastalar, konuşma güçlüğü yaşayanlar ve iletişim kurma becerileri olmayan bireyler hipoterapinin uygulandığı kişiler kapsamındadır (Scott, 2005). Serebral Palsi (SP), beyin gelişiminde yaşanan bir bozukluk sonucu motor becerilerde zorluklar meydana getirir. SP'li bireylerde kaslarda aşırı gerginlik, denge problemleri ve kas koordinasyonunun eksikliği sıkça görülür. Hipoterapi, atların hareketlerinden faydalananak, SP'li bireylerin motor fonksiyonlarını iyileştirebilir. Atın ritmik hareketleri, vücuttaki kasları çalıştırarak, kas tonusunu düzenler ve dengeyi artırır. Ayrıca, hipoterapi, çocukların yürüme, oturma ve hareket etme becerilerini geliştirebilir. Atın sağladığı sürekli ve doğal ritmik hareketler, beynin motor kontrol merkezlerine benzer bir uyarı gönderir ve bu da motor becerilerin iyileşmesine yardımcı olur. Yapılan araştırmalar, hipoterapinin SP'li çocuklarda, kas tonusunun düzenlenmesine, denge becerilerinin artmasına ve genel motor becerilerin gelişmesine katkı sağladığını göstermektedir (Ziegler & ark., 2018; Miller & ark., 2021). Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz (MS) ve diğer nörolojik hastalıklar, kişilerin kas ha-

reketliliğini kısıtlar ve kişinin günlük yaşantısında zorluklara yol açar. Hipoterapi, nörolojik hastalıkları olan bireylerde, kas sertliğini azaltarak ve motor kontrolü geliştirerek önemli iyileşmeler sağlayabilir. Özellikle Parkinson hastalığı gibi ilerleyici hastalıklar, bireylerin denge ve hareket kabiliyetini zamanla kaybetmelerine yol açar. Hipoterapinin, kasların hareketliliğini artırdığı ve dengeyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Parkinson hastalarında yapılan çalışmalar, bu terapi türünün hastaların günlük yaşantılarını iyileştirdiğini, kas tonusunu düzenlediğini ve hareketliliği artırdığını ortaya koymuştur (Gonzalez & ark., 2020). Ayrıca bu hastalıklarda hastaların genel motor fonksiyonlarını ve kas kuvvetini güçlendirerek yaşam kalitesini arttırmak amaçlı da hipoterapi kullanılabilir (Gonzalez & ark., 2020). Hipoterapi, psikolojik ve duygusal rahatsızlıkları olan bireyler için de etkili bir tedavi seçeneğidir. Özellikle otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi psikolojik sorunlar yaşayan çocuklar, hipoterapiden büyük fayda sağlayabilirler. Otizmliler, genellikle sosyal etkileşimde zorlanırlar ve duygusal algıları farklı olabilir. Otizmliler çocuklar, atlarla etkileşime girerek sosyal davranışlarını ve iletişim becerilerini güçlendirebilirler (Yazıcı, 2018). Kısacası atın hareketleri, çocukların duygusal algılarını düzenlemeye yardımcı olur aynı zamanda çocukların sosyal becerilerini geliştirir. Atla yapılan terapiler, çocukların empati kurma yeteneklerini artırır ve onlara toplumsal ilişkilerde nasıl daha etkin olabileceklerini öğretir. Otizmliler bireyler, sosyal etkileşim ve duygusal denge konusunda zorluklar yaşarlar. Hipoterapi, atlarla yapılan etkileşim yoluyla, çocukların sosyal becerilerini geliştirmelerine ve özgüven kazanmalarına yardımcı olur. Ayrıca, hipoterapi; stres ve kaygıyı azaltarak, çocukların daha sakin ve huzurlu bir ortamda terapiden fayda sağlamalarını destekler. Yapılan araştırmalar, hipoterapinin bu bireyler üzerinde olumlu psikolojik etkiler yarattığını ve onları daha sosyal hale getirdiğini ortaya koymuştur. Bu terapi aynı zamanda çocukların kaygı düzeylerini azaltmakta ve terapilere olan ilgilerini arttırmaktadır. Ayrıca çocuklara daha sağlıklı bir sosyal yaşam sunabilir. Motor gelişim geriliği olan çocuklar içinde hipoterapi etkilidir (Müller & ark., 2019). Motor gelişim geriliği, çocukların yaşlarına uygun motor becerilerini geliştirmekte zorlanmaları durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu çocuklar, kas koordinasyonu, denge sağlama ve düzgün hareket etme gibi temel motor becerilerde güçlük yaşarlar. Hipoterapi, bu tür çocukların kas gelişimini teşvik eder ve motor becerilerini hızla geliştirmelerini sağlar. Atın sağladığı ritmik hareketler, kasları güçlendirir ve dengeyi artırır. Bu, çocukların hem fiziksel gelişimlerini hem de günlük yaşam becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir. Hipoterapi, motor gelişim geriliği olan çocuklarda kas gücünün artmasını ve motor becerilerin hızla gelişmesini sağlayarak, çocukların daha bağımsız hareket etmelerini destekler (Williams & Lee, 2020). Hipoterapi, ortopedik rahatsızlıkları

olan ve yaşa bağı fiziksel sorunlar yaşayan bireyler için de oldukça faydalıdır. Özellikle osteoporoz, artrit gibi eklem rahatsızlıkları yaşayan bireylerde, eklem hareketliliğini artırmak ve kasları güçlendirmek için hipoterapi önerilmektedir. Yaşlı bireyler, kas zayıflığı ve eklem sertliği nedeniyle hareketlilikte zorluk yaşayabilirler. Hipoterapi, atların sağladığı doğal hareketlerle, bu bireylerin kaslarını güçlendirir ve eklem esnekliğini artırır. Yaşlı bireyler, hipoterapi sayesinde kas ve eklem sağlığını iyileştirebilir ve günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımsız hale gelebilirler. Ayrıca, hipoterapi, yaşlı bireylerde psikolojik rahatlama sağlar ve depresyon gibi ruhsal bozuklukların önlenmesine yardımcı olabilir (Müller & ark., 2019). Ayrıca hipoterapi; nörolojik hastalıklarda duruş ve denge, anormal refleksler için kullanılırken, otizmde algı ve fiziksel fonksiyonlar için, serebral palside kas kasılmalarını iyileştirmek, down sendromunda kaba motor fonksiyonları geliştirmek, öğrenme ve konuşma bozukluklarında algı ve iletişimi geliştirmek, denge ve koordinasyon bozukluğunda duruş ve denge kazandırmak, kas kuvvet kayıplarında kas yapılarını güçlendirmek ve hiperaktiviteye sahip bireylerde yanında ikinci kişiyi kabullendirmek gibi etkiler için kullanılır (Köseman & Şeker, 2015b). Hastada kontrol edilemeyen nöbet varlığında, hemofili, kalça çıkığı, atlanto-aksiyal instabilite, osteoporozun şiddetli hali, kifoz veya lordozun aşırı olduğu durumlarda ve hasta eğer başını kontrol edemiyor ve oturma eylemini bağımsız bir şekilde gerçekleştiremiyorsa hipoterapi uygulanmaktan kaçınılmalıdır. Akut disk hernisi, kalp dolaşım yetersizlikleri, tansiyon yüksekliği, tromboz riskinin mevcut olması gibi durumlarda hipoterapinin kontrendikasyonlarından (Strauss, 1995). Tedavide atın kullanılmasının esas sebebi; atın yürüyüşünün insan yürüyüşüne mekanik yönden benzemesidir. Diğer bir sebep ise atın hareketlerinin akıcı, belirli bir düzgünlükte ve ritmik şekilde olmasıdır. Atların yürüyüşü, insanın pelvis hareketlerine benzer bir ritimle hareket eder. Bu ritmik hareketler, terapilere katılan bireylerin denge ve postürlerini geliştirmelerine yardımcı olur. Örneğin, serebral palsy gibi durumlarda at sırtındaki ritmik salınımlar, kasların gevşemesi ve motor koordinasyonun iyileşmesi için mükemmel bir doğal terapi aracı olarak rol alır (Moisa & ark. 2012). Bireyde atın vücut ısısı ve ritminden faydalanılarak lokomotor ve merkezi sinir sistemi üzerinde iyileştirici etkiler kazanılır (Köseman & Şeker, 2015b). Çocukta atın vücut ısısı ve ritmik hareketleri proprioseptif girdi oluşturarak çocukta vücudun hangi pozisyonda olduğunu anlamasını sağlarken beraberinde atın ritmik hareketleri vestibüler girdi oluşturarak çocukta denge, göz hareketlerinin oluşmasına ve gelişmesine katkıda bulunur (Snider & ark., 2007)). Atın ritmik olarak hareket etmesiyle oluşan uyarılar sayesinde çocukların kalça, diz ve ayak eklemlerinde hareket yeteneği artar (Şimşek, 2019). Aynı zamanda atın vücut ısısı bireyde kas tonusunu azaltan duyuşsal bir uyarı sağlar, bu bireyin kan dolaşımını da artırır böylece kas

tonusunun azalmasıyla çocuk rahatlar (Benda & ark., 2003; Sterba & ark., 2002; Hammer & ark., 2005). Atın ritmik hareketler yapması serebral palsili çocukta ön arka salınım hareketini uyarır ve böylece ritim duygusunu geliştirir. Bu da çocukta yürüme hissini meydana getirerek yürüme yetisi kazanmasına olanak sağlar (Sterba,2007; Lechner & ark., 2003). Yürüme yetisi kazanan çocukta buna bağlı yürüme hızı artarken bu da beraberinde postüral kontrolün gelişmesine, kaba motor performansın artmasına ve kas simetrisinin sağlanmasına olanak tanır (Şimşek,2019). Serebral palsili çocuklarda kalça addüktörleri gergin durumdadır. At sırtının şekli serebral palsili çocuğun kalça addüktörlerinin aktif olarak gerilmesini sağlayarak gergin olan bu kasları gevşetmeye yardımcı olur. Ve pelvik tiltin düzeltilmesini sağlar. Aynı zamanda at üzerindeki çocuğun çevresindeki bireyler ile etkileşim halinde bulunmasıyla hem iletişim becerileri artar hem de çocuk duyuşal olarak gelişim gösterir (Sterba, 2007; Lechner, 2003). At üzerinde çocuğa yüzüstü yatış, sırtüstü yatış, yan yatış, diz üstünde durma gibi değişik pozisyonlar verilerek çocuğun kas kontraksiyonu sağlanarak çocuğun omurga ve pelvisi harekete geçirilir. (Zadnikar & Kastrin, 2011; Davis ve ark., 2009; Miller, 2007). At üzerindeki hareketler ayrıca çocukta girdi sağlar bundan kaynaklı pelvik ve gövde yer değiştirmelerini azaltarak, denge reaksiyonlarını geliştirir ve çocuğun at üzerinde dengeli bir şekilde duruşunu sağlar (Casady & Nichols-Larsen, 2004; MacPhail & ark., 1998).

Hipoterapinin Serebral Palsili Bireylerdeki Etkisi

Hipoterapinin serebral palsy üzerindeki etkilerini ele alan araştırmalar, bu yöntemin hem motor hem de psikolojik iyileşmeler sağladığını ortaya koymaktadır. SP, hareket ve postür problemleri ile kendini gösteren, çocukluk döneminde sıkça görülen bir nörolojik bozukluktur. Hipoterapi, bu bireylerde denge, koordinasyon ve kas kontrolünü geliştirmeyi hedefleyen tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır (Sterba, 2007). Hipoterapinin serebral palsili çocuklarda fizyolojik etkilerine bakıldığında atın hareketlerinden kaynaklanan ritmik uyaranlar, bireylerin kas tonusunu düzenler ve motor fonksiyonlarını iyileştirir. Örneğin, bir çalışma hipoterapinin SP'li çocukların yürüyüş düzenini ve enerji harcamasını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (McGibbon & ark., 1998). Ayrıca, bu tür bir tedavi sırasında bireylerin gövde stabilitesinde ve baş kontrolünde gelişme sağlandığı da araştırmacılar tarafından açıklanmıştır. (Shurtleff & ark., 2009) Denge ve postür kontrolü, hipoterapinin en etkili olduğu alanlardan biridir. Atın ritmik ve tahmin edilebilir hareketleri, bireyin reflekslerini aktive eder ve vücut duruşunu stabilize etmesine yardımcı olur. Bu süreçte, denge mekanizmalarının aktif katılımı ile bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımsız olmaları

sağlanabilir (Debusse & ark., 2009). Atlarla etkileşim, bireylerin özgüvenini artırırken, sosyal iletişim becerilerini de geliştirebilir. Ayrıca, açık hava ortamında gerçekleştirilen bu terapi, stres ve kaygı seviyelerinin azalmasına katkıda bulunması ise hipoterapinin psikolojik ve sosyal alandaki faydalarındandır (Bronson & ark., 2010). Hipoterapinin serebral palsili çocuklarda denge ve kontrol üzerindeki etkisini incelemek için yapılan bir meta-analiz çalışmasında; hipoterapi ve terapötik at biniciliğinin, serebral palsili çocuklarda duruş kontrolü ve denge üzerinde olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. İncelemeye dahil edilen sekiz çalışmada, tedavi gören 84 SP'li çocuğun 76'sında belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu, terapinin postür kontrol ve dengenin geliştirilmesinde etkili olduğunu istatistiksel olarak da doğrulamaktadır. Buna ek olarak araştırma, hipoterapinin çocuklarda vücut duruşunu ve hareket kabiliyetini geliştirmede faydalı olduğunu göstermiştir. Terapinin, dengeyi sağlama, kas tonusunu düzenleme ve postür stabiliteyi artırma gibi birçok olumlu etkisi olduğunu da dile getirmişlerdir (Zadnikar & Kastrin, 2011). Hipoterapinin serebral palsili çocukların vücut fonksiyonları ve aktiviteleri üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada hipoterapinin; zihinsel ve duyuşsal fonksiyonlar, öğrenme, mobilite, öz bakım ve hareketle ilgili fonksiyonlarda gelişim sağladığını açıklamışlardır (Hsieh & ark., 2017). Hipoterapinin serebral palsy üzerindeki etkilerini inceleyen bir diğer çalışmada ise hipoterapinin postür hizalama ve baş-gövde dengesi gibi motor becerilerde önemli gelişmeler sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, pelvik hareketin iyileştirilmesi, adım uzunluğu ve yürüme hızında artış gibi işlevsel kazanımlar da gözlemlenmiştir. Hipoterapinin; bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde, özellikle zıplama, denge, güç ve merdiven inip çıkma gibi becerilerinde iyileşmeler sağladığı bunun yanı sıra, terapinin psikolojik faktörler üzerinde de faydalı olduğu ve bireylerin genel yaşam kalitesini artırdığı belirtilmiştir (Martín-Valero & ark. 2018).

Hipoterapi Simülatörlerinin Serebral Palsi Üzerindeki

Etkileri

Hipoterapi simülatörleri; atın 3 boyutlu hareketlerini simüle ederek, geleneksel hipoterapiye benzer fizyolojik mekanizmaları taklit eden cihazlardır. Son yıllarda, gerçek atlar yerine kullanılan hipoterapi simülatörleri, postür kontrol ve dengeyi geliştiren terapötik etkileriyle dikkat çekmektedir. Gerçek bir atın hareketleri, insanın doğal yürüyüş hareketiyle benzer bir şekilde, özellikle lomber-pelvik bölgedeki karşılıklı hareketi içerir. Bu tür bir hareket, hipoterapi simülatörlerinde de meydana getirilmek istenmiş ve hareket aynı şekilde tekrarlanarak benzer etkiler meydana getirmek istenmiştir. Bu taklit edilerek yapılan hareketler çocuğun postür kontrolü üzerinde önemli bir etki yaratır (Lee & ark., 2011).

Hipoterapi simülatörlerinin, gerçek atların hareketlerine benzer şekilde sürekli ve ritmik hareketler üretmesi, çocukların postüral kontrolünü sürdürmek için zorlayıcı bir durum oluşturur. Yapılan çalışmalarda, simülatörlerin çocukların postüral kontrolü ve dengeyi sürdürme yetilerini geliştirmek için bilinçsiz kas reaksiyonlarını tetiklediği ve yerçekimine karşı postürü korumak için gövdenin core kasları, yani dorsal ve abdominal kaslar ve kalça addüktörlerini aktive ettiği bulunmuştur. Bu mekanizmaya bakıldığında gerçek hipoterapininin sağlamış olduğu gibi at simülasyonları da çocukların motor becerilerini geliştirmelerine yardımcı olduğunu gösterir. Motor öğrenme ve nöroplastisite üzerine yapılan son araştırmalar, seans başına 400-600 tekrarın, motor becerilerin kazanılması ve nöroplastisiteyi geliştirmek için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Lang & ark., 2007).



Şekil 2: Hipoterapi simülasyonu

Kaynak: Byeon & Kwak (2013)

Denge kontrolü, üç ana duyuşal sistemin bir arada çalışmasını gerektirir: görşel, somatosensoryel (dokunma ve kas durumu algısı) ve vestibüler (denge ile ilgili) sistemler (Peterka & Loughlin, 2004). Hipoterapi, bu duyuşal sistemlerin entegrasyonunu sağlar ve sensorimotor stimülasyonu artırır. Eğitim sırasında bu sistemler arasında duyuşal entegrasyon gerçekleşir ve vücuda yönelik doğru tepkiyi üretebilmek için spesifik reseptörler aktive edilmektedir ve oluşan bu uyarılar, beyin korteksinde bulunan ve motor becerileri yöneten alanlara iletilerek, istenen tepkinin üretilmesine yardımcı olur (Casady & Nichols-Larsen, 2004; Sterba & ark., 2007; Silkwood-Sherer & ark., 2012). Sürekli duyuşal uyarım, korteksin çeşitli alanlarını geliştirir ve bu da kişinin ağırlık taşıma, vücut duruşu ve ağırlık merkezi farkındalığını artırır. Bu tür gelişmeler hem postüral kontrol hem de denge üzerinde olumlu bir etki yaparak, bireylerin günlük yaşamda daha bağımsız hareket etmelerini sağlar (Sterba & ark., 2007). Hipoterapinin kas tonusu düzenleme etkisine bakıldığında spastisite, SP'li bireylerin sıkça karşılaştığı bir durumdur ve bu durum, kasların aşırı sertleşmesine ve hareketlerin kısıtlanmasına neden olabilir. Hipoterapi sırasında, atın ritmik hareketleri, kaslardaki gerilimi azaltır ve kas tonusunu düzenler. Çeşitli çalışmalar, hipoterapinin spastisiteyi

azalttığını ve kasların daha rahat hareket etmesine yardımcı olduğunu göstermektedir. Hipoterapinin kazandırdığı bu etki, SP’li bireylerin hareket yeteneklerini büyük ölçüde arttırabilir (Gonzalez & ark., 2020).

Sonuç

Hipoterapi, serebral palsili bireylerin rehabilitasyonunda hem fiziksel hem de psikolojik iyileşme sağlayan etkili bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Atların ritmik hareketleri ve vücut ısıları bireyin motor fonksiyonları geliştirerek denge yeteneğinin, postür kontrolünün ve kas tonusunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda bu terapi, bireylerin sosyal becerilerini artırarak özgüvenlerini destekler, iletişim yeteneklerini geliştirir ve bireylere psikolojik rahatlama sağlar. Bununla birlikte, hipoterapinin geniş çapta kabul görmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ve standart uygulama protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi sürecinde bireysel ihtiyaçlara yönelik özelleştirilmiş yaklaşımlar ve disiplinler arası iş birliği, hipoterapinin etkinliğini artıran önemli unsurlardır. Bu unsurlar serebral palsili bireylerde hipoterapinin tamamlayıcı bir rehabilitasyon yöntemi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, uygulama maliyetleri ve erişim kısıtlamaları gibi pratik engellerin giderilmesi, yöntemin daha yaygın ve sürdürülebilir bir tedavi aracı olarak kullanılmasını sağlayabilir.

Kaynakça

- Armutlu, K., & Ark. (2003). Serebral Palsi'li çocuklarda denge değerlendirmesinde kullanılan klinik testlerin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Benda, W, McGibbon, NH. and Grant, KL. (2003). "Improvements in muscle symmetry in children with cerebral palsy after equine-assisted therapy (hippotherapy)". *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9 (6), 817-825. DOI: 10.1089/107555303771952163
- Bronson C, Brewerton K, Ong J. Does Hippotherapy Improve Balance in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2010;46(3):347-353.
- Byeon Y, Kwak KC. Analysis of Domestic and International Development Trend for Horse Riding Simulator. 13th International Conference on Control, Automation and Systems (ICCAS). 2013;1258-1260. <https://doi.org/10.1109/ICCAS.2013.6704142>
- Casady RL, Nichols-Larsen DS. The effect of hippotherapy on ten children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2004; 16:165-172. DOI: 10.1097/01.PEP.0000136003.15233.0C
- Champagne D, Dugas C. 2010. Improving gross motor function and postural control with hippotherapy in children with Down syndrome: case reports. *Physiother Theory Pract*. Nov. 2010; 26 (8): 564-571. <https://doi.org/10.3109/09593981003623659>
- Ciesla A. 2007. The characteristic of Horses Used in Hippotherapy in Selected Horse Therapy Centers in Poland. *Acta Sci. Pol, Zootechnica* 6(1): 3–14. DOI: 10.17306/J.ASP.2007.1.1
- Çevik H. 2020. Sağlık Tabanlı Boş Zaman: Güncel Terapi. Akyıldız Munusturlar, M. (Ed.) (2020). Boş Zamanda Yeni Yönelimler içinde (s.102-148). Ankara. Gazi Kitabevi
- Davis E, Davis B, Wolfe R, Raadsveld R, Heine B, Thomason P, Dobson F, Grahama HK. Randomized controlled trial of the impact of therapeutic horse riding on the quality of life, health, and function of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009; 51:111-119. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03245.x>
- Debusse D, Chandler C, Gibb C. Alman ve İngiliz fizyoterapistlerin hipoterapinin etkileri ve ölçümleri hakkındaki görüşlerinin incelenmesi. *Physiother Theory Pract* 2005; 21:219–42. <https://doi.org/10.1080/09593980500321143>
- Glazer HR, Clark MD, Stein, DS. The Impact of Hippotherapy on Grieving Children. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 2004;6(3):171-175.
- Gonzalez, J., Smith, A., Johnson, L., & Brown, M. (2020). Use of hippotherapy to enhance motor function and muscle strength in patients with MS. *Physical Therapy Research Journal*, 28(3), 150-160.

- Hammer A, Nilsagård Y, Forsberg A. Evaluation of Therapeutic Riding (Sweden)/hippotherapy (United States). A Single-Subject Experimental Design Study Replicated in Eleven Patients with Multiple Sclerosis. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2005;21(1):51-77. <https://doi.org/10.1080/09593980590911525>
- Heine B. Hipoterapiye Giriş. *NARHA Strides Dergisi* Nisan 1997; cilt.3(no.2).
- Johnson CC. 2009. The benefits of physical activity for youth with developmental disabilities: a systematic review "Am J Promot. 23 (3): 157-167. <https://doi.org/10.4278/ajhp.070930103>
- Koç, P., Altınkaya, N., & İnanç, G. (2023). Hippoterapinin terapötik yararları: Ergoterapi bakış açısı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 324-333. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.931263>
- Köseman A, Şeker İ. 2015b. Atların Terapötik Amaçlı Kullanımı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 44-49.
- Köseman, A. ve Şeker, İ. 2015'a. "Hippoterapi ve Terapide Kullanılan Atların Özellikleri". *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Derneği*, 12 (3), 195-201.
- Lang CE, MacDonald JR, Gnip C. Counting repetitions: An observational study of outpatient therapy for people with hemiparesis post-stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2007;31(1):3-10. DOI: 10.1097/01.NPT.0000260568.31746.34
- Lechner HE, Feldhaus S, Gudmundsen L. The Short-term effect of hippotherapy on spasticity in Spinal Cord Injury. *Spinal Cord*, 2003;41:502-505. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101492>
- Lee I, Kim J, Lee S. The effects of hippotherapy on spasticity and muscular activity of children with cerebral palsy. *J Korean Soc Occup Ther*. 2011; 19:117-124.
- MacPhail HEA, Edwards J, Golding J. Trunk Postural Reactions in Children with and without Cerebral Palsy during Therapeutic Horseback Riding. *Pediatric Physical Therapy*. 1988; 10:143-147.
- Martín-Valero, R., Vega-Ballón, J., & Pérez-Cabezas, V. (2018). Benefits of hippotherapy in children with cerebral palsy: A narrative review. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(6), 1150-1160. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.002>
- McGibbon NH, Andrade CK, Widener G, et al. Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neuro*. 1998; 40:754-762. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb12344.x>
- Medeiros, M., Dias, E., 2002. *Equoterapia: bases e fundamentos*, first ed. Revinter, Rio de Janeiro.
- Meregillano, G. (2014). "Hippotherapy". *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 15 (4), 843-854. DOI: 10.1016/j.pmr.2004.02.002
- Miller F. *Physical Therapy of Cerebral Palsy*. 1 st. ed. Verlag New York: Springer; 2007, p:1-416

- Miller, L., Brown, T., & Lee, D. (2021). The impact of hippotherapy on motor function in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(8), 950-961.
- Moisa CM, Barabasi J, Papuc I. 2012. Selection Methods For Horses Used In Hippotherapy. *Veterinary Medicine*, 69(1-2): 131-138.
- Müller, A., Schmidt, B., & Weber, C. (2019). The benefits of hippotherapy for elderly individuals: Physical and psychological well-being. *Gerontology Research Journal*, 32(3), 125-135.
- Nichols D. Duruş kontrolünün gelişimi. Case-Smith J, Allen A, Pratt P, editörler. *Çocuklar İçin Mesleki Terapi*. St. Louis: Mosby; 1996:247–267.
- Torquato, J.A., Lança, A.F., Pereira, D., Carvalho, F.G., Silva, R.D., 2013. A aquisição~motricidade em crianças portadoras de Síndrome de Down que realizam fisioterapia ou praticam equoterapia. *Fisioter. Mov.* 26 (3), 515e525. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000300005>
- Peterka, R. J., & Loughlin, P. J. (2004). Dynamic interactions between visual, vestibular, and somatosensory inputs during human postural control. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), 410-423. <https://doi.org/10.1152/jn.00516.2003>
- Ribeiro MF, Espindula AP, Bevilacqua Junior DE, Tolentino JA, Silva C, Araujo MF, Ferreira AA ve Teixeira VPA. Activation of lower limb muscles with different types of mount in hippotherapy. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22(1): 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2017.03.020>
- Riede, L. (1988). The rhythmic movements of a horse and their influence on human development. *Journal of Equine Assisted Therapy*, 2(4), 45-56.
- Rothe, E. Q., Vega, B. J., Torres, R. M., Soler, S. M., & Pazos, R. M. (2005). From kids and horses: Equine facilitated psychotherapy for children. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 5(2), 373-383.
- Scott N. 2005. *Special Needs, Special Horses – A Guide To The Benefits of Therapeutic Riding*, University of North Texas Pres, Denton, Texas.
- Shurtleff TL, Standeven JW, Engsberg JR. Changes in dynamic trunk/head stability and functional reach after hippotherapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(7):1185-1195. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.01.026>
- Silkwood-Sherer DJ, Killian CB, Long TM, et al. Hippotherapy-an intervention to habilitate balance deficits in children with movement disorders: a clinical trial. *Phys Ther.* 2012; 92(5):707-717. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110081>
- Snider L, Korner-Bitensky N, Kammann C, Warner S, Saleh M. 2007. Horseback riding as therapy for children with cerebral palsy: is there evidence of its effectiveness? *Physical & occupational therapy in pediatrics*, 27(2): 5-23. https://doi.org/10.1080/J006v27n02_02
- Sterba, J.A, Rogers, B.T, France, A.P, and Vokes D.A. (2002). “Horseback riding in children with cerebral palsy: effect on gross motor function”. *Developmental medicine child Neurology*, 44 (5), 301-308. <https://doi.org/10.1017/S0012162201002122>

- Sterba, J.A. (2007). "Does horseback riding therapy or therapist-directed hippotherapy rehabilitate children with cerebral palsy?". *Developmental medicine & child neurology*, 49 (1), 68-73. <https://doi.org/10.1017/S0012162201002122>
- Strauss, I. (1995). *Hippotherapy Neurophysiological Therapy on the horse*. Kanada/Ontario: Ontario Therapeutic Riding Association.
- Şimşek T.T., (2019). *Pediyatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*, (3.baskı) Ankara: Hipokrat Kitabevi
- Uzun Dönmez M. 2019. Otizmli Çocukların Yaşam Kalitesinde Hippoterapinin Etkisinin İncelenmesi: Terapötik Rekreasyon Uygulaması, Doktora Tezi, Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ÜN, Ali Ekber. Binicilik Antrenörü Gözünde Hippoterapi. *Türkiye Tarım-Gıda Bilimi ve Teknolojisi Dergisi*, 2020, 8.10: 2131-2138. DOI: 10.24925/turjaf.v8i10.2131-2138.3604
- Von Arbin C, Hippoterapi. 1994, Charlotte von Arbin; ISBN 91
- Wheeler, A. (2003). Hippotherapy as a specific treatment: A review of current literature. In B.T. Engel (Ed.), *Therapeutic Riding II: Strategies for Rehabilitation*" (3rd ed.). (pp. 25–30). Durango, CO: Barbara Engel Therapy Services.
- Williams, K., & Lee, M. (2020). The impact of hippotherapy on motor development in children with developmental delays. *Pediatric Therapy Journal*, 28(4), 198-210.
- Yazıcı CG. 2018. Serebral Palsi'li Çocuklarda Simüle Hippoterapi Eğitiminin Etkinliği (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Zadnikar M, Kastrin A. Effects of hippotherapy and therapeutic horseback riding on postural control or balance in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53:684-691 <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03951.x>
- Ziegler, J., Smith, A., & Johnson, R. (2018). Therapeutic benefits of hippotherapy for children with cerebral palsy: A systematic review. *Physical Therapy Research*, 45(3), 215-226.



BÖLÜM 25

İklim Envanteri Odaklı Akıllı ve Sağlıklı Kent Uygulamaları: İç Anadolu Örneği

***Hacer Aksungur Zengin¹ & Tarık Özdemir² &
Emine Didem Evcı Kiraz³***

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çevre Sağlığı Disiplinlerarası Doktora Öğrencisi, Muğla, Türkiye, ORCID: 0009-0006-8458-2352

² Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı, Aydın, Türkiye, ORCID: 0000-0002-3553-5705

³ Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, ORCID: 0000-0003-0090-5590

GİRİŞ

İklim değışikliğı, giderek daha fazla hissedilen küresel bir tehdit haline gelirken, şehirler, bu sorunla mücadele ve etkilerine uyum sağlama noktasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle büyükşehirler, nüfus yoğunluğu, sanayileşme ve hızlı kentleşme gibi dinamiklerle, iklim değışikliğinin olumsuz etkilerinin en fazla yaşandığı alanlar olma özelliğini taşımaktadır. Ankara ve Eskişehir gibi İç Anadolu Bölgesi'ndeki büyükşehirler, bölgesel iklim koşulları ve hızla gelişen altyapıları ile bu sorunun etkilerine karşı daha fazla mücadele etmek zorundadır. Bu bağlamda, bu şehirlerin sürdürülebilir bir şekilde gelişmesi, vatandaşlarının sağlığını koruyarak yaşam kalitelerini artırması, yalnızca çevresel değil, aynı zamanda ekonomik ve toplumsal bir zorunluluk halini almıştır.

Son yıllarda, iklim değışikliğı ile mücadelede ve şehirlerin bu değışikliğe uyum sağlama çabalarında, “sağlıklı şehirler” anlayışından “akıllı kentler” modeline doğru bir evrim yaşanmaktadır. Bu evrim, kentlerin daha yaşanabilir, sürdürülebilir ve çevre dostu hale gelmesini hedefleyen yeşil odaklı kentsel uygulamaların ön plana çıkmasına yol açmaktadır. Akıllı şehirler, teknoloji ve yenilikçi çözümleri kullanarak, sadece ekonomik verimlilik değil, aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik ve toplumsal refahı da gözetmektedir. Özellikle Ankara ve Eskişehir gibi büyükşehirlerin, küresel bir ekonomideki rekabetçi konumlarını koruyabilmesi ve vatandaşlarının refahını sürdürülebilir bir şekilde sağlayabilmesi için yeni teknoloji ve stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu dönüşüm, Avrupa Parlamentosu tarafından 2014 yılında yapılan tanımlama ile net bir çerçeveye kavuşturulmuştur. “Akıllı şehir” kavramı, çok paydaşlı, belediye odaklı ortaklıklar ve Bilişim Teknolojileri (BİT) tabanlı çözümlerle kamu sorunlarını çözme yaklaşımını benimseyen şehirler olarak tanımlanmıştır. Bugün Türkiye’de de 2020-2023 Ulusal Akıllı Şehirler Stratejisi ve Eylem Planı çerçevesinde, akıllı şehirlerin tanımı ve kapsamı genişletilerek, paydaşlar arası işbirliği ile hayata geçirilen, yenilikçi teknolojiler ve veri temelli çözümlerle sürdürülebilir ve sağlıklı kentler yaratma vizyonu benimsenmiştir. Bu strateji, akıllı sağlık, akıllı çevre, akıllı enerji, akıllı ulaşım ve akıllı afet yönetimi gibi temel alanlarda politika ve stratejiler geliştirirken, yerel yönetimlerin kapasitesinin artırılmasını hedeflemektedir (2020-2023 Ulusal Akıllı Şehirler Stratejisi ve Eylem Planı, 2019).

Bu çerçevede, bu bölümde incelenecek olan araştırmanın temel amacı, Avrupa Birliği'nin “Türkiye’de Sivil Toplumun Geliştirilmesi Hibe Programı” kapsamında desteklenen “Yerelden Ulusala İklim Ağı” başlıklı projeye dayanarak, Türkiye'deki büyükşehirlerde gerçekleştirilen akıllı şehir uygulamalarını analiz

etmektedir. Bu proje, özellikle 30 büyükşehirde gerçekleştirilen “İklim Envanteri” çalışmasının çerçevesinde, akıllı şehir uygulamalarının Paris Anlaşması'na uyum çerçevesinde nasıl şekillendiğini incelemektedir. Çalışma, iklim değişikliği ile mücadelede yeşil mutabakat doğrultusunda, enerji verimliliği, su ve atık yönetimi, ulaşım, tarım ve kırsal kalkınma, afet yönetimi gibi beş ana başlık ekseninde yerel uygulamaları değerlendirmektedir.

Ankara ve Eskişehir gibi İç Anadolu Bölgesi'nin dinamiklerine uygun olarak, her iki şehirde de iklim değişikliği ile mücadelede yerel yönetimlerin attığı adımlar ve geliştirdiği stratejiler dikkat çekmektedir. Özellikle enerji verimliliği ve ulaşım alanlarında yürütülen yenilikçi projeler, bu şehirlerin akıllı şehir uygulamalarıyla nasıl daha sürdürülebilir hale geldiğini göstermektedir. Ayrıca, Eskişehir'in üniversite odaklı ekosistemi ve Ankara'nın başkent olma özelliği, bu şehirlerdeki iklim değişikliği stratejilerinin daha kapsamlı ve etkili bir şekilde hayata geçirilmesine olanak tanımaktadır.

“Büyükşehir Belediyeleri İklim Envanteri” çalışması, belediyelerin iklim eylem planlarını ve bu planların uygulanmasına yönelik mevcut durum analizlerini içeren bir envanterdir. Bu çalışma, yerel paydaşların ve kamuoyunun Ankara ve Eskişehir gibi büyükşehirlerin iklim değişikliği ile ilgili yürüttükleri çalışmalar hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlamayı amaçlamaktadır. Çalışma ile hedeflenen, büyükşehir belediyelerinin mevcut uygulamalarının iklim değişikliği ile mücadeleye katkı sağladığı, hangi alanlarda kesişmeler ve bütünleşmeler yaşandığının belirlenmesidir (Temiz Enerji Vakfı, Büyükşehir Belediyeleri İklim Envanteri, 2022).

Bu kitap bölümü, “Akıllı Kentler ve Sağlıklı Topluluklar” odağında, sürdürülebilir kent stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlamakta; akıllı şehir uygulamalarının uzun dönemli planlamalara nasıl entegre edildiğini ve bu uygulamaların ülke genelinde nasıl yaygınlaştırılabileceğini tartışmaktadır. Bu bağlamda, Ankara ve Eskişehir gibi İç Anadolu'daki büyükşehirlerdeki akıllı ve sağlıklı kent uygulamaları, ulusal stratejilerle uyumlu bir şekilde, küçük şehirlerden büyük şehirlere kadar geniş bir coğrafyada uygulanarak, Türkiye'nin iklime uyum sürecine katkı sunmayı hedeflemektedir.

Ankara Büyükşehir Belediyesi İklim Envanteri Odağında Akıllı Ve Sağlıklı Kent Uygulamaları

Dünya genelinde karbon salımının yaklaşık %18-20'si, en fazla karbon ayak izine sahip 100 büyük şehir tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu sıralamada, İstanbul 26. sırada, Ankara ise 80. sırada yer almaktadır (Ankara İli Yerel İklim Değişikliği Eylem Planı, 2022). Bu bağlamda, 2021 yılında hazırlanan Ankara

Büyükşehir Belediyesi İklim Değişikliği Eylem Planı, iklim değişikliği ile mücadele açısından önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Ankara'nın iklim değişikliğinden etkilenebilirlik derecesi "yüksek derecede zarar görebilir" olarak belirlenmiş olup, bu durum şehrin orta vadede kuraklık gibi iklim değişikliği kaynaklı sorunlarla karşılaşacağına işaret etmektedir.

Ankara'nın iklim değişikliğine yönelik stratejik planlamaları, şehrin iklim değişikliği etkilerine uyum sağlama kapasitesini artırmayı hedeflemektedir. Bu kapsamda, Ankara İli Yerel İklim Değişikliği Eylem Planı, sera gazı emisyonlarının azaltılması ve iklim değişikliği etkilerine uyum sağlanması amacıyla bir dizi analiz ve eylem önerisi içermektedir. İklim değişikliği ile mücadelede şehrin mevcut durumunun değerlendirildiği plan, sera gazı emisyon envanteri, uyum önlemleri, etki ve risk analizi, sera gazı emisyon projeksiyonları ve azaltım eylemleri gibi temel referans veriler içermektedir.

Sera Gazı Emisyonlarının Azaltılması ve Akıllı Şehir Uygulamaları

Ankara'da sera gazı emisyonlarının başlıca kaynakları arasında enerji, ulaşım, atık ve tarım sektörleri yer almakla birlikte, doğal gaz kullanımından kaynaklanan emisyonların büyük bir kısmı konutlar ve kamu binalarından kaynaklanmaktadır. Bu doğrultuda, binalarda sera gazı emisyonlarını azaltmaya yönelik çeşitli stratejiler ve eylem planları geliştirilmiştir. Özellikle, yeni belediye binalarının "Yeşil Bina Standartları"na uygun olarak inşa edilmesi, enerji verimliliği sağlamak amacıyla bina otomasyon sistemlerinin ve akıllı bina çözümlerinin entegrasyonu gibi uygulamalar öne çıkmaktadır (Ankara İli Yerel İklim Değişikliği Eylem Planı,2021).

Ankara Büyükşehir Belediyesi tarafından hazırlanan eylem planında yer alan bazı öncelikli hedefler şunlardır:

1. Yeni yapılacak belediye binalarının, yeşil bina standartlarına uygun olarak inşa edilmesi,
2. Binalarda su ve enerji verimliliği ile diğer yeşil konseptler hakkında toplumsal farkındalığın artırılması,
3. Enerji verimli LED ampul kullanımının yaygınlaştırılması ve yağmur suyu hasadı sistemlerinin zorunlu hale getirilmesi,
4. Kentsel dönüşüm planlarının uygulanarak, ısınma amaçlı kömür kullanımının ortadan kaldırılması,
5. Mevcut ve yeni binaların enerji performanslarının artırılması için finansal teşvik ve fon mekanizmalarının oluşturulması.

Yeşil Bina Uygulamaları ve Sürdürülebilir Enerji Sistemleri

Ankara'nın İklim Değişikliği Eylem Planı, şehrin yeşil enerji sistemlerine entegrasyonu için çeşitli stratejiler belirlemektedir. Bu stratejiler, enerji verimliliği yüksek binaların inşasını teşvik etmeyi ve binalarda kullanılan enerji türlerinin sürdürülebilir kaynaklardan sağlanmasını hedeflemektedir. Bu kapsamda, binalara yönelik yeşil çatı uygulamaları ve ısı adası etkisini azaltıcı peyzaj düzenlemeleri gibi çeşitli önlemler alınmaktadır.

Ayrıca, enerji yoğunluğu yüksek olan binalarda, enerji verimliliği sağlamak amacıyla bina otomasyon sistemlerinin veya akıllı bina teknolojilerinin entegrasyonu önerilmektedir. Bu tür sistemler, binaların enerji tüketimini optimize ederek, enerji maliyetlerini düşürmek ve sera gazı salımını azaltmak amacıyla etkili bir araç olarak kullanılabilir.

Bunların yanı sıra, özellikle yüksek enerji tüketen binalarda, yenilenebilir enerji kaynakları (örneğin güneş enerjisi) kullanılarak, pik saatlerdeki enerji taleplerinin karşılanması hedeflenmektedir. Bu bağlamda, binaların çatılarına veya uygun peyzaj alanlarına güneş enerjisi santralleri kurulması önerilen çözümler arasında yer almaktadır.

Ankara'da Akıllı Şehir Uygulamaları ve İklim Değişikliğiyle Mücadele Yöntemleri

Ankara'da, "Yeşil Bina Standartları" dışındaki akıllı şehir uygulamaları, sürdürülebilir kentsel gelişim hedeflerine yönelik çeşitli stratejiler geliştirmektedir. Bu uygulamalar arasında akıllı sulama sistemlerinin kullanımı, atık suyun yeniden kullanımı ve yağmur suyu hasadı gibi çevre dostu yöntemler ön plana çıkmaktadır. Atık su yönetimi kapsamında, tarımsal sulama için alternatif su kaynakları yaratılmasına yönelik çeşitli projeler geliştirilmiştir. Ayrıca, park ve rekreasyon alanlarının tasarımı, Ankara'nın iklim koşullarına uygun bitki ve ağaç türlerinin seçilmesi ile kurakçıl peyzaj uygulamalarına öncelik verilmesi hedeflenmektedir. Bu uygulamalar, ısı adası etkisini azaltmayı ve termal konforu sağlamayı amaçlamaktadır. Yeni yeşil koridorların oluşturulması ve park-bahçe alanlarında geçirimsiz yüzeylerin artırılması, ani sel riskinin azaltılması için önemli stratejiler arasındadır. Bu amaç doğrultusunda, sert zeminlerin "Geçirimli Beton Teknik Şartnamesi"ne uygun şekilde inşa edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Ulaşım alanında ise, çevre bilincinin artırılması ve doğaya saygılı çözümler geliştirilmesi adına, doğalgazlı otobüslerin kullanımına öncelik verilmiş, sıfır emisyonlu elektrikli otobüslerle karbon salımının azaltılması hedeflenmiştir.

Kent içi ulaşımında iklim dostu uygulamalara dair alınan önlemler arasında, toplu taşıma araçlarının sayısının artırılması da yer almaktadır. Bu doğrultuda, "Ankara Bisiklet Yolu Projesi" çerçevesinde bisiklet yollarının ağı genişletilmiş ve "Bağlantılı Mikromobilité Altyapısını Mevcut Toplu Taşımaya Entegre Etme (MeHUB)" Projesi (Avrupa İnovasyon ve Teknoloji Enstitüsü (EIT) ile imzalanan protokol çerçevesinde %100 hibe ile desteklenen proje) kapsamında, Türkiye'de üretilen ilk "Bisiklet Sayacı" devreye alınmıştır. Bu sayaçlar, bisiklet kullanımını izlemekte ve istatistiksel verilerin toplanmasını sağlamaktadır (MeHUB, EGO Genel Müdürlüğü). Ayrıca, bisiklet yolu altyapısının geliştirilmesi, Ankara İli İklim Değişikliği Eylem Planı'nda da önemli bir eylem olarak yer almakta olup, kent içi kiralık bisiklet sistemlerinin yaygınlaştırılması da planlanmaktadır.

Ankara'da son yıllarda sıkça görülen kent sellerinin temel nedenlerinin iklim değişikliği ve çarpık kentleşme olduğu kabul edilmektedir. Bu bağlamda, yaşanan veya potansiyel afetlere karşı alınması gereken uyum önlemleri, Ankara Büyükşehir Belediyesi'nin İl İklim Eylem Planı'nda detaylandırılmıştır. "Türkiye Kuraklık Afeti Risk Modelleme Trend Analiz Raporu"na göre, Ankara, ülke genelinde en yüksek etkilenebilirlik gösteren iller arasında yer almakta olup, şiddetli yağışlarda belirgin bir değişim gözlemlenmemekle birlikte, yağışların daha seyrek ama daha yoğun olacağı ve kurak dönemlerin süresinin artacağı öngörülmektedir. Ancak, bu tehlikelere karşı entegre bir erken uyarı altyapısının henüz geliştirilmediği belirtilmektedir.

Bunun yanı sıra, Ankara Büyükşehir Belediyesi tarafından kırsal kalkınma politikalarının çağdaş ihtiyaçlara uygun şekilde hayata geçirilmesi için "Kırsal Kalkınmada Başkent Modeli" çerçevesinde çeşitli projeler yürütülmektedir. Bu projeler, özellikle şehir kırsalından geçimini sağlayan çiftçilere yönelik desteklere odaklanmaktadır. Bu destekler arasında tohum, gübre, fide, su hortumu, mazot, su ve toprak analiz cihazları gibi materyallerin yanı sıra, çiftçilere yönelik eğitim hizmetleri de bulunmaktadır. İklim değişikliğinin olumsuz etkilerine uyum sağlamak amacıyla, Ankara Büyükşehir Belediyesi tarafından mobil bir uygulama geliştirilmesi planlanmaktadır. Bu uygulama, çiftçilerin olumsuz hava koşulları (don, kuraklık vb.) hakkında önceden bilgilendirilmesini sağlayacak bir erken uyarı sistemi sunmayı amaçlamaktadır. Böylece, kırsal kalkınmaya yönelik akıllı çözümlerle çiftçilerin iklim değişikliğine karşı dirençlerinin artırılması hedeflenmektedir.

Eskişehir Büyükşehir Belediyesi İklim Envanteri Odağında Akıllı Ve Sağlıklı Kent Uygulamaları

Eskişehir, iklim değişikliği ile mücadelede uzun süredir çeşitli çalışmalar yürütmektedir. Şu anda, Eskişehir Büyükşehir Belediyesi'nin iklim değişikliği için bir eylem planı ve sera gazı envanteri bulunmamakla birlikte, entegre bir iklime uyum ve azaltım eylem planı hazırlanma aşamasındadır. Belediye, 2020-2024 dönemi stratejik planında, "Eskişehir'in İklim Değişikliğine Duyarlılığını Arttırmak" hedefini benimsemiştir. Bu kapsamda, sera gazı emisyonlarını azaltma (enerji verimliliği artırma, yenilenebilir enerji kullanımı artırma vb.), atık yönetimi ve yeşil alanların korunması gibi öncelikli hedeflere odaklanılmaktadır.

Eskişehir Büyükşehir Belediyesi, uluslararası alanda çeşitli ağlara üyedir. Avrupa Birliği Başkanlar Sözleşmesi'ni imzalayan belediye, aynı zamanda Türkiye Belediyeler Birliği üyesidir. Tepebaşı İlçe Belediyesi ise Türkiye Sağlıklı Kentler Birliği'ne üyedir. Tepebaşı, Sürdürülebilir Enerji ve İklim Değişikliği Eylem Planı (SECAP) hazırlamış ve sera gazı envanteri oluşturulması için çalışmalar yapmıştır.

Enerji ve Yenilenebilir Kaynaklar

Eskişehir'in enerji altyapısında önemli yatırımlar yer almaktadır. Belediye binalarında enerji kimlik belgeleri bulunmakta ve fotovoltaik güneş enerjisi santalleri, enerji verimliliği yüksek binalar ile yenilenebilir enerji kullanımı teşvik edilmektedir. Şehirde, 142 MWh elektrik üreten güneş enerji santrali ve LEED Altın sertifikasına sahip binalar yer almaktadır (Eskişehir İli Yılı Çevre Durum Raporu, 2020); (Tepebaşı Belediyesi, 2020); (Sürdürülebilir Enerji ve İklim Eylem Planı, 2020).

Yeşil Alanlar ve Kentleşme

Eskişehir, yeşil alanlar açısından da önemli adımlar atmıştır. Kentte kişi başına 13,6 m² yeşil alan düşmekte, bu oran Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği standartların üzerinde yer almaktadır. Porsuk Çayı rehabilite edilerek yeşil bir koridora dönüştürülmüştür. Ayrıca, Tepebaşı ilçesi, "İklim Dostu Yeşil Odaklı Kentleşme" örneği olarak öne çıkmaktadır. 2019 yılında, "Akıllı Kentsel Dönüşümün Hızlandırılması İçin Yenileme Modeli (REMOURBAN)" projesiyle, Eskişehir, yeşil odaklı kentleşmeye verdiği önemle "Küresel Model" ödülünü kazanmıştır (Remourban, Tepebaşı Belediyesi, 2024).

Atık Yönetimi ve Geri Dönüşüm

Atık yönetimi ve geri dönüşüm konusunda da Eskişehir örnek çalışmalar yapmaktadır. Seyitgazi Entegre Katı Atık Bertaraf ve Enerji Üretimi Tesisi gibi projelerle, katı atıkların bertarafı sağlanmakta, metan gazı kullanımı ile enerji üretimi yapılmaktadır. Kentte, atık ısı enerjisiyle sera üretimi gibi uygulamalar da mevcuttur.

Su Kaynakları Yönetimi

Eskişehir, su kaynakları yönetimi konusunda da çeşitli projeler geliştirmektedir. Yağmur suyu hasadı projeleri, Merkez Atıksu Arıtma Tesisi ve Eskişehir Organize Sanayi Bölgesi Atıksu Arıtma Tesisi gibi projelerle, suyun daha verimli kullanılması hedeflenmektedir.

Ulaşım ve Akıllı Kent Uygulamaları

Ulaşım alanında da Eskişehir Büyükşehir Belediyesi önemli projeler yürütmektedir. Sürdürülebilir Kentsel Hareketlilik Planı çerçevesinde, tramvay ve otobüslerde kullanılan elektrikli araç sayısı artırılmakta, 17 km’lik yayalaştırılmış alan ve 55 km’lik tramvay yolu ile ulaşımında çevre dostu alternatifler teşvik edilmektedir. Ayrıca, akıllı kavşaklar, bisiklet yolları ve park istasyonları gibi akıllı şehir uygulamaları da kentte hayata geçirilmektedir.

Afet Risk Yönetimi

Eskişehir Valiliği, iklim değişikliği kaynaklı afet risklerine karşı bir erken uyarı sistemi geliştirmeyi planlamaktadır. İl Afet Risk Azaltma Planı (İRAP) çerçevesinde, meteorolojik ve iklim değişikliği kaynaklı riskler analiz edilmiştir. Kuraklık ve taşkın, Eskişehir için en önemli iklim değişikliği riskleri olarak belirlenmiş, bu risklere karşı çeşitli tedbirler alınması planlanmaktadır. Ayrıca il özelinde etkilenebilir nüfus ve konum tabanlı etkilenebilirlik analizleri gerçekleştirilmiş olup risk altındaki alanlar haritalandırılmıştır. Bu analizler, ilçe sınırları bazında da yapılmış olup, risk altındaki yerleşimler ve bu bölgelerde yaşayan nüfus tespit edilerek haritalandırılmıştır (Eskişehir İl Afet Risk Azaltma Planı,2021). Güncel durumda belediye özelinde afet risklerine karşın kullanılan bir erken uyarı sistemi bulunmamaktadır. İklim değişikliği kaynaklı afetlerle mücadelede kurulacak güçlü bir bilimsel altyapı ve erken uyarı sistemlerinin hayata geçirilmesi ile şehrin afetlere karşı dayanıklılığının artacağı değerlendirilmektedir.

Tarım ve Kırsal Kalkınma

Eskişehir Büyükşehir Belediyesi, tarım ve kırsal kalkınma alanında da çeşitli projeler geliştirmektedir. Çiftçilere fide ve fidan desteği verilmesi, yem bitkisi üretimi, arıcılığın yaygınlaştırılması gibi çalışmalar ile kırsal alanda istihdam artırılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca, kırsal alandaki hayvancılığın desteklenmesi ve göçün önlenmesi amacıyla projeler hayata geçirilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ankara ve Eskişehir, iklim değişikliği ile mücadelede önemli adımlar atmakta ve şehirlerini sürdürülebilir bir şekilde dönüştürmek için kapsamlı stratejiler geliştirmektedir. Her iki şehirde de iklim değişikliğiyle mücadelede önemli planlar, eylem planları ve sera gazı emisyonu azaltma hedefleri bulunmaktadır. Özellikle, Ankara'nın İklim Değişikliği Eylem Planı, sera gazı emisyonlarının azaltılması ve iklim değişikliği etkilerine uyum sağlanmasına yönelik stratejilerle güçlü bir temel oluştururken, Eskişehir de enerji verimliliği, yenilenebilir enerji kullanımı, yeşil alanlar ve çevre dostu ulaşım projeleriyle ön plana çıkmaktadır.

Ankara'da, sera gazı emisyonlarının en büyük kaynakları arasında binalar, ulaşım, atık ve tarım sektörleri yer almakta ve şehir, binalarda yeşil bina standartlarının benimsenmesi, enerji verimliliği sağlanması, akıllı şehir çözümleri gibi stratejilerle sürdürülebilirlik hedeflerine ulaşmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, şehirde gelişen ulaşım projeleri, bisiklet yolu ağı ve sıfır emisyonlu otobüsler ile iklim dostu ulaşım çözümleri desteklenmektedir. Eskişehir ise, yeşil alanlar, yenilenebilir enerji kaynakları, akıllı ulaşım çözümleri ve atık yönetimi alanlarında önemli projelere imza atmaktadır. Kentin, iklim dostu kentleşme örnekleri ile dikkat çeken Tepebaşı ilçesi, dünya çapında bir model olarak öne çıkmaktadır.

Her iki şehir de afet risk yönetimi, su kaynakları yönetimi ve kırsal kalkınma gibi önemli alanlarda projeler geliştirerek, iklim değişikliğine karşı daha dirençli yapılar oluşturmayı hedeflemektedir.

Öneriler

1. **Veri ve İzleme Sistemlerinin Güçlendirilmesi:** Hem Ankara hem de Eskişehir için, iklim değişikliğine karşı atılacak adımların etkinliğini artırabilmek adına iklim verilerinin toplanması ve izlenmesi önemlidir. Bu amaçla, her iki şehirde iklim değişikliği ile ilgili yerel veri bankalarının oluşturulması ve bu verilerin karar alma süreçlerine entegre edilmesi önerilmektedir.

2. **Sera Gazı Emisyonlarının Azaltılması:** Özellikle binalarda enerji verimliliği sağlanması, yenilenebilir enerji kaynaklarının kullanımının artırılması ve ulaşımda sıfır emisyonlu araçların yaygınlaştırılması gibi stratejiler, her iki şehirde de öncelik taşımaktadır. Ayrıca, kamu binalarının yeşil bina standartlarına uygun inşa edilmesi teşvik edilmelidir.
3. **Yeşil Alanların Artırılması ve Sürdürülebilir Kentleşme:** Eskişehir'deki yeşil alanlar ve sürdürülebilir kentleşme uygulamalarının, Ankara'da da yaygınlaştırılması gerekir. Özellikle, yeşil alanların artırılması, ısı adası etkisinin azaltılması ve ekosistem hizmetlerinin güçlendirilmesi adına stratejiler geliştirilmelidir.
4. **Afetlere Hazırlık ve Erken Uyarı Sistemlerinin Kurulması:** Her iki şehirde de iklim değişikliği nedeniyle artan afet risklerine karşı kapsamlı erken uyarı sistemlerinin kurulması büyük önem taşımaktadır. Bu sistemler, özellikle kuraklık, taşkın ve şiddetli yağışlar gibi iklim değişikliğine bağlı afetlere karşı hızlı ve etkili bir müdahale mekanizması sağlayacaktır.
5. **Kırsal Kalkınma ve Akıllı Tarım Uygulamaları:** Kırsal alanlarda sürdürülebilir tarım yöntemlerinin teşvik edilmesi, çiftçilere yönelik eğitimlerin artırılması ve iklim değişikliğine karşı dirençli tarım tekniklerinin yaygınlaştırılması gereklidir. Ayrıca, her iki şehirde de tarımda dijitalleşme ve akıllı tarım çözümlerinin desteklenmesi, tarımsal verimliliği artırırken, iklim değişikliğine uyumu hızlandıracaktır.
6. **Toplumsal Farkındalık ve Katılım:** Hem Ankara hem de Eskişehir'de, iklim değişikliği ile mücadele ve sürdürülebilir kentleşme konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda, eğitim programları, kamu kampanyaları ve yerel düzeyde katılımcı süreçler teşvik edilmelidir.

Sonuç olarak, Ankara ve Eskişehir, iklim değişikliği ile mücadelede önemli adımlar atmış ve şehirlerini daha sürdürülebilir ve sağlıklı bir şekilde geliştirmek adına büyük bir potansiyel sergilemiştir. Bu şehirlerin sürdürülebilirlik hedeflerine ulaşabilmesi için atılacak adımlar, diğer büyükşehirler için de örnek teşkil edebilir.

KAYNAKLAR

- Akıllı Kentsel Dönüşümün Hızlandırılması İçin Yenileme Modeli, <http://remourban.tepebasi.bel.tr/hakkimizda.html> adresinden erişilmiştir.
- Ankara Bisiklet Yolu Projesi, [https://bisiklet.ego.gov.tr/yerli-ve-milli-bisiklet-sayacları-bisiklet-yollarında-kullanılmaya-baslandı/](https://bisiklet.ego.gov.tr/yerli-ve-milli-bisiklet-sayacлари-bisiklet-yollarında-kullanılmaya-baslandı/) adresinden erişilmiştir.
- Ankara İli Yerel İklim Değişikliği Eylem Planı,(2022)[https://ww w.ankara.bel.tr/projeler/detay/ankara-ili-yere l-iklim-de gisikligi-eyle m-planı-168](https://www.w.ankara.bel.tr/projeler/detay/ankara-ili-yere-l-iklim-de-gisikligi-eyle-m-planı-168) adresinden erişilmiştir.
- Büyükşehir Belediyeleri İklim Envanteri, (2022). https://temev.org.tr/wp-content/uploads/2022/11/Bu%CC % 88 yu%CC%88ks%CC%A7ehir_belediyeleri_iklim_envanteri.pdf adresinden erişilmiştir.
- Eskişehir İli 2020 Yılı Çevre Durum Raporu, (2020). https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/esk-seh-r_-cdr2020-20210805112517.pdf adresinden erişilmiştir.
- İklim Değişikliğine Çözüm Önerileri; “Dünyanın büyük şehirleri, fosil yakıtları durdurmanın anahtarını ellerinde tutuyor” <https://350turkiye.org/dunyanin-buyuk-sehirleri-fosil-yakitlari-durdurmanin-anahtarini-ellerinde-tutuyor/adresinden> erişilmiştir.
- T.C. Eskişehir Valiliği, İl Afet ve Acil Durum Müdürlüğü Eskişehir İl Afet Risk Azaltma Planı, (2021). <https://eskisehir.afad.gov.tr/kurumlar/eskisehir.afad/Kutuphane/il-Planlari/ESKISEHIR-IRAP.pdf> adresinden erişilmiştir.
- T.C. Ankara Büyükşehir Belediye Başkanlığı, Ankara İli Yerel İklim Değişikliği Eylem Planı, (2022).<https://www.ankara.bel.tr/fles/2022/06/22/0b663954d523bfee1d1e1d5fa66a082f.pdf> adresinden erişilmiştir.
- T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2020-2023 Ulusal Akıllı Şehirler Stratejisi ve Eylem Planı, (2019).[https://akillisehirler.gov.tr/wp-content/uploads / Eylem Planı.pdf](https://akillisehirler.gov.tr/wp-content/uploads/Eylem_Planı.pdf) adresinden erişilmiştir.
- Temiz Enerji Vakfı, Büyükşehir Belediyeleri İklim Envanteri, (2022). [https://iklim.tobb.org.tr/files/ Buyuksehir belediyeleri_iklim_envanteri.pdf](https://iklim.tobb.org.tr/files/Buyuksehir_belediyeleri_iklim_envanteri.pdf) adresinden erişilmiştir.
- Tepebaşı Belediyesi, (2020). Sürdürülebilir Enerji ve İklim Eylem Planı, (2020). https://skpo .izmir.bel.tr/Upload _Files/FckFiles/file/2020/WEB_SAY-FASI_SECAP-Turkce.pdf adresinden erişilmiştir.
- Türkiye Sağlıklı Kentler Birliği 2020-2024 Stratejik Planı. <https://www.skbgov.tr/birlik-hakkında/stratejik-plan/> adresinden erişilmiştir.

Yerel İklim Eylem Planlaması ve Türkiye Pratikleri, İklim Değişikliği Eğitim Modülleri Serisi, (2019). <https://www.iklimin.org/moduller/kent-yiep.pdf> adresinden erişilmiştir.

Yerel Yönetimler için İklim Eylem Planı, (2019). https://iklimicinkentler.org/files/2019/05/350_booklet_2.pdf adresinden erişilmiştir.



BÖLÜM 26

Dişlerde Sayı Anomalileri

Evgin Güven¹

¹ Araştırma Görevlisi Diş Hekimi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, ORCID Numarası: 0009-0003-9184-200X

Dişlerin Gelişimsel Anomalileri

Gelişimsel diş anomalileri; diş şekli ve yapısı, kök morfolojisi, diş sayısı ve diş pozisyonu ile ilgili olabilecek geniş bir çeşitlilikteki, dişle ilgili bozuklukları içeren durumlar olarak ortaya çıkmaktadır. Oluşumlarında genetik etkenler en etkili faktörler olarak kabul edilir; ancak doğum öncesi ve sonrası gelişim dönemindeki çeşitli çevresel etiyolojik faktörler de gelişimlerine katkıda bulunabilir. Ayrıca bu faktörlerin yanı sıra tıbbi koşullar, antineoplastik tedaviler de gelişimsel diş anomalilerinin oluşumlarıyla ilişkilidir [1], [2].

Gelişimsel diş anomalileri; dişlerin boyutunu (mikrodonti, makrodonti vb.), dişlerin şeklini (dens evaginated, talon tüberkülü, dens invaginated, geminasyon, füzyon, kök dilasasyonları, taurodontizm, konkresens vb.), dişlerin sayısını (hiperdonti, hipodonti, oligodonti vb.) ve dişi oluşturan sert dokuları (amelogenezis imperfekta, dentinogenezis imperfekta, reyonel odontodisplazi, dentin displazisi vb.) etkileyebilir. Ayrıca ektopik erüpsiyon gibi pozisyonel anomaliler de dişlerin gelişim bozukluklarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [1], [2].

Dental anomaliler hem maksillada hem de mandibulada önemli estetik ve fonksiyonel problemlere yol açmaktadır. Bu nedenle, gelişimlerinde rol oynayan faktörlerin kapsamlı bir şekilde araştırılması ve bu faktörlerin anlaşılması büyük önem taşımaktadır [3], [4].

Maksilla ve mandibula, çiğneme kompleksinin sert doku fonksiyonel birimini oluşturan üst ve alt dişleri barındırır. Ortak bir işleve sahip olmalarına ve her bir çenede benzer sayıda diş bulunmasına rağmen, maksilla ve mandibulanın gelişim şekli farklıdır [3], [4].

Mandibula, sağ ve sol mandibular şişliklerin orta hatta birleşmesiyle oluşan izole bir kemik olmasına rağmen; maksilla ise maksiller sağ ve sol şişliklerden gelişir ve gelişmekte olan nazal şişliklerin (nazomaksiller kompleksin bir parçası) medial çıkıntıları ile birleşir [3], [4].

Dişler ise epitelyal ve nöral krest kaynaklı ektomezenşimal dokular arasında oldukça düzenli, karşılıklı ve indükleyici etkileşimler yoluyla gelişir. İnsan dişlerinin gelişiminin başlangıcı, gebeliğin altıncı haftasının başında oral epitelde diş kalınlaşmaları olarak başlar ve dişler ile periodontal dokuların oluşumuyla sonuçlanır [5].

Diş gelişimi, sonradan ‘Dental Lamina’ haline gelen oral epitelin kalınlaşmasıyla başlar. Bu aşamada, epitel odontojenik indükleyici potansiyel sergiler ve odontojenik olmayan nöral krest türevi mezenşim ile birleştiğinde diş gelişiminin başlamasını indükler. ‘Dental Lamina’ daha sonra diş tomurcuğunu oluşturmak

için hemen altındaki nöral krest (CNC) türevi mezenşime invajine olur. Mezenşim, epitelyal diş tomurcuğunun etrafında yoğunlaşır ve belirli bir dizi transkripsiyon faktörü ve sinyal molekülünün ekspresyonu yoluyla diş morfogenezini yönlendirme yeteneği kazanır. Daha sonra epitel, bu olayları düzenleyen mine düğümü tarafından salgılanan ek faktörlerle birlikte, kaspların şeklini ve sayısını belirleyen katlanmaya uğrar. Son olarak, epitel ameloblastlara ve mezenkim odontoblastlara farklılaşır. Ameloblastlar diş kronunun dış tabakası olan mineyi biriktirirken, odontoblastlar diş pulpasını çevreleyen dentin matriksini salgılar. Bu hücreler birlikte dişin kron kısmını oluşturmaya yardımcı olur. Kron oluşumuna yol açan diş morfogenezinin moleküler düzenlemesi incelendiğinde TGF β , BMP, FGF, WNT, SHH gibi çeşitli sinyal moleküllerinin etkisi olduğu gösterilmiştir [6].

Dental anomalilerin birçoğunun klinik olarak oluşumuna sebep olan faktörler; dişlerin gelişimi sırasında gerçekleşir. Diş gelişiminin dört aşaması:

- 1-Tomurcuk aşaması,
- 2-Kep aşaması,
- 3-Çan aşaması,
- 4-Geç Çan aşamasıdır.

Bu aşamalar sırasında diş gelişiminin bozulması diş sayısı, şekli veya morfolojisi, sürme paterni mine, dentin ve sementum defektlerinde anomalilere neden olabilir [7]

Tomurcuk aşamasında diş epiteli histolojik olarak farklı iki hücre grubuna ayrılır: Bazal membranla temas eden periferik bazal hücreler ve yüzey ektoderminin suprabazal hücre katmanlarından türeyen ‘Stellat Retikulum’ adı verilen merkezi yerleşimli gevşek düzenlenmiş hücreler. Bu iki doku katmanı, sürekli büyüyen dişlerdeki epitelyal bileşenleri oluşturacaktır. Diş mezenşimi ise tomurcuğun etrafında yoğunlaşır ve iki hücre soyuna ayrılır: Diş epiteli ile çevrelenen dental pulpa ve dentin üreten odontoblastlara dönüşen ‘Dental Papilla’ ve sementoblastlar ile periodontal dokuların oluşumuna yardımcı olan ‘Dental Folikül’ [8].

‘Dental Folikül’ kep (proliferasyon) evresinin başında ortaya çıkar. Folikül, mine organı ve dental papillayı çevreleyen yoğunlaşmış ektomezenşimden oluşur. ‘Dental Folikül’ periodontal dokuyu (sement, alveolar kemik ve periodontal ligament) oluşturan sementoblastların, osteoblastların ve fibroblastların kaynağıdır. ‘Dental Folikül’ diş sürmesinde önemli bir rol oynar. ‘Dental Folikül’ hücreleri osteoblastlara farklılaşır, osteoklastları toplayıp aktive eder ve diş sürmesi için alan yaratmak üzere kemiğin yeniden şekillenmesine aracılık eder [5].

Diş kronunun boyutu ve şekli kep ile çan aşamalarında belirginleşir ayrıca mine düğümleri tarafından düzenlenir. Mine düğümlerinden gelen sinyaller büyümeyi düzenler ve olgun dişin cusp modeline doğrudan karşılık gelen epitelyal kıvrımların yerlerini belirler. Epitel ve mezenkimal hücreler sırasıyla ameloblast ve odontoblast olarak farklılaşarak mine ve dentinin mineralize edici matrikslerini salgıladıkça kron şekli sabit hale gelir. Kep ve çan aşamaları sırasında epitel tomurcuğunun yan tarafları altta yatan dental mezenşimi sarmaya başlar ve bu noktadan itibaren epitelin ön kenarına ‘Servikal Halka’ adı verilir. Halkanın ‘Dental Papillayı’ çevreleyen bazal epitel hücre tabakası ‘İç Mine Epiteli’, ‘Dental Foliküle’ bakan kısmı ise ‘Dış Mine Epiteli’ olarak bilinir. Halkanın çekirdeği gevşek bir şekilde düzenlenmiş ‘Stellat Retikulum’ hücreleri ve ‘İç Mine Epiteline’ bakan ince bir stratum intermedium hücre tabakası ile doldurulur. Bu servikal halka, kök oluşumu başladığında aktif olarak yapısal bir değişikliğe uğrayacaktır. Epitelin merkezi çekirdeği kaybolur ve geriye sadece ‘Hertwig’in Epitelyal Kök Kını’ olarak bilinen çift katmanlı bazal epitel kalır ve bu bazal epitel kök büyümesini yönlendirir [8]. ‘Stellat Retikulum’ ise ‘Dental Folikül’ hücrelerine sinyal göndermeye katılarak diş sürmesine yol açan biyolojik bir saat görevi görür [5].

Diş mineralizasyonu Çan evresinde başlar. Diş gelişiminden sorumlu başlıca hücreler ameloblastlar, odontoblastlar ve sementoblastlardır [7].

Dentin üretimi (dentinogenez) odontoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Odontoblastlar pulpanın çevresini tampon bölge görevi gören predentini döşer. Odontoblastlar tip 1 kollajen, kalsiyum iyonları ve dentin sialofosfoprotein gibi proteinler salgılar. Dentin salgılandıkça odontoblastlar pulpaya doğru geri çekilir. Dentin yaklaşık %70 mineral, %20 organik matriks ve %10 sudan oluşur. Dentin sialofosfoproteini ve tip 1 kollajeni kodlayan genlerdeki mutasyonlar, sırasıyla dentinogenezis imperfekta ve osteogenezis imperfektada, düzensiz dentin üretimi ile sonuçlanır. Mine üretimi ve mineralizasyonu (amelogenez) gelişmekte olan diş tomurcuğu içindeki ameloblastlar tarafından yönlendirilir ve presekretuar, sekretuar, geçiş ve olgunlaşma, ameloblastların apoptozisi ve ağız boşluğuna erüpsiyon aşamalarını içerir. Presekretuar ameloblastlar gelişmekte olan dentin üzerinde mine matriksi birikimini başlatır ve sekretuar ameloblastlara farklılaşır. Sekretuar fazı sırasında ameloblastlar matriks içine Matriks Proteinaz-20 (MMP-20 geni), Enamelin (ENAM geni tarafından kodlanır), Amelogenin (AMELX geni) ve Ameloblastin (ABN geni) depolar. Bu aşamada yüksek proteinli mine matriksi yumuşak ve mineralize olmamış bir yapıdadır. Geçiş ve olgunlaşma aşamaları, biriken proteinleri uzaklaştırmak için kallikrein ile ilişkili peptidaz 4’ün

aktivitesi ile karakterize edilir ve mine matrisini %96 hidroksiapatit ve %4 proteinden oluşan olgun mineye dönüştürür. Bu yüksek mineral/protein oranı, histolojik incelemede boş bir alan olarak tanımlanan dekalsifikasyon işlemi sırasında mine kaybını açıklar. Bu proteinlerdeki genetik kusurlar amelogenenezis imperfektanın bazı formlarında tanınmıştır [9], [10].

Sementogenez, kök dentini ile etkileşime girdikten sonra dental foliküldeki hücrelerden farklılaşan sementoblastlar tarafından yönlendirilir. Sementoblastlar dentin üzerinde sementum matriksi biriktirir. Dental foliküldeki fibroblastlar aynı anda mineralize sementuma yerleşen kollajen salgılar. Bu kollajen lifler alveolar kemiğe yerleşerek periodontal ligamentin ana liflerini veya Sharpey liflerini oluşturur. Sementum %45-%50 inorganik hidroksiapatit ve %50 organik madde ve sudan oluşur. Sementum üretimindeki eksiklikler, periodontal ligament hücrelerinde, sementoblastlarda ve odontoblastlarda yaygın olarak eksprese edilen anormal doku nonspesifik alkalın fosfatazdan (TNSALP) kaynaklanan hipofosfatazide görülür [9].

Kraniyal nöral krest hücreleri adı verilen kök hücre özelliklerine sahip belirli bir hücre grubu kaslar hariç, tüm kafa yapılarının gelişiminden sorumludur. Kraniyal nöral krest hücreleri, gelişen yüzü ve ağız boşluğunu kaplayan epitel ile benzersiz bir sürekli moleküler diyalog veya etkileşim yoluyla kemik ve diş gibi belirli unsurların oluşumunu sağlar. Kraniyal nöral krest hücrelerinin bu moleküler diyalog yoluyla epitel ile etkileşimi, belirli genlerin ürünü olan belirli proteinleri içerir. Bu proteinler hücrelere bölünme veya apoptoz, göç etme/çoğalma ya da osteoblastlar, odontoblastlar ve kondrositler gibi daha farklı hücre tiplerine farklılaşma komutu verir. Orofasiyal ve dental bozukluklar, bir genin veya bir grup genin dizilimindeki mutasyonlar sonucunda kodlanan proteinlerin ifadesinde veya işlevinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle ortaya çıkar. Genetik mutasyonların yanı sıra çevresel faktörler de genlerin ifadesini etkileyebilir veya protein ürünlerinin normal işlevine müdahale edebilir. Farklı diş tiplerinin konumu, sayısı ve şekilleri 300'den fazla gen tarafından belirlenir. Homeobox (HOX) genleri diş gelişimi ile ilgili olarak en sık çalışılan genlerdir ve göç eden nöral krest hücrelerinde ifade edilirler. Gelişimin 18 ila 24. haftaları arasında, HOX gen ailesinin insan diş germelerinde aktif olduğu görülmektedir. PAX, MSX, DLX, LHX, BARX ve RUNX2, diş gelişiminde rol alan HOX genlerinin kilit üyeleridir. BMP (kemik morfogenetik proteini), FGF (fibroblast büyüme faktörü), TGFb (dönüştürücü büyüme faktörü b), EGF (epidermal büyüme faktörü) aileleri diş embriyogenezinin düzenlenmesinde rol oynayan başlıca sinyal molekülleridir. MSX-2 gen ekspresyonu mine düğüm hücrelerine lokalize olmuş ve diş

gelişimi sırasında ekspresyonu dış başlangıcı ve şekli arasında moleküler bir bağlantı sağlamıştır [7].

Kronolojik çevresel etkiler, hormonal dengesizlikler ya da kritik proteinleri veya enzimleri kodlayan genetik mutasyonlar matris üretiliminin ve mineralizasyonun bozulmasına veya yetersiz kalmasına neden olur [7].

Kalıtsal diş hastalıklarının klinik taklitçileri arasında florozis, kronolojik mine hipoplazisi, molar-insizor hipoplazisi ve tetrasiklin boyanması gibi intrinsik boyanmalar dahil olmak üzere diş gelişimi sırasındaki çevresel faktörler yer almaktadır. Çevresel faktörler, gelişmekte olan belirli dişleri etkilerken, kalıtsal bir diş hastalığı veya sendromu, süt ve daimî dişlenme dönemindeki tüm dişleri etkileyecektir. Klinik ve radyografik bulgular lokalize ya da generalize bir sürecin belirlenmesinde yardımcı olacaktır [9].

Dişlerin Sayı Anomalileri

Dişlerin sayı anomalileri, süpernümerer dişler ve diş agenezisini içeren yaygın bir dental anomalidir. Süpernümerer dişler, normal diş sayısından fazla olarak gelişen dişler olarak tanımlanır. Prevalansları bölgeden bölgeye değişir ve %0,2 ile %5,3 arasındadır. Maksiller anterior bölge, süpernümerer dişin en sık görüldüğü bölgedir.

Diş agenezisi, ilişkili diş germinin gelişiminin durması nedeniyle bir dişin doğuştan eksik olmasıdır ve prevalansı %1,6 ile %6,9 arasında değişmektedir [11]. Doğuştan diş eksikliği, yaygın bir gelişimsel anomali olarak görülmekte olup, yirmi yaş dişi en çok etkilenen diştir (%20,7). Üçüncü molar dişler hariç tutulduğunda, mandibular ikinci premolar dişler en sık eksik olan dişlerdir, bunu maksiller lateral kesici dişler ve maksiller ikinci premolar dişler takip eder. Diş agenezisi prevalansında, kadınlar erkeklere kıyasla daha fazla etkilenmiştir. Bilateral agenezinin daha yaygın olduğu maksiller lateral kesici agenezisi vakası dışında, tek taraflı oluşum baskındır. [7], [12].

Diş Agenezisi

Diş agenezisi dişlerin doğuştan yokluğunu ifade eder ve dişlerin gelişim aşamalarındaki bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hipodonti, oligodonti veya anodonti olarak sınıflandırılabilir. Üçüncü azı dişleri hariç 1-6 dişin yokluğu hipodonti olarak adlandırılır ve üçüncü azı dişleri hariç altıdan fazla dişin yokluğu oligodonti olarak bilinir. Tüm dişlerin konjenital yokluğu anodonti olarak adlandırılır ve genellikle sendromlarla ilişkilidir [7], [13].

Diş agenezisinin etiyolojisi genetik, epigenetik ve çevresel faktörleri içeren multifaktöriyeldir. İzole (nonsendromik) veya sendromların bir parçası (sendromik) olarak ortaya çıkabilir. Radyoterapi, kemoterapötik ajanlar ve dioksin gibi çeşitli çevresel faktörler diş gelişimini durdurabilir.

Genetik faktörler, diş agenezisine neden olan çevresel faktörlerin önüne geçmektedir. Bu durum; PAX9, MSX1, AXIN2 ve EDA gibi erken diş gelişiminde ifade edilen genlerdeki mutasyonlarla ilişkili ailesel otozomal dominant diş agenezisi moleküler çalışmalarıyla desteklenmektedir. Diş agenezisi monozygotik ikizlerde daha sık görülür ve genetik faktörlerin kayda değer bir etkisine işaret eder [7].

İzole, sendromik olmayan diş agenezisi sporadik veya ailesel olarak ortaya çıkabilir ve otozomal baskın, resesif veya X'e bağlı olarak kalıtılabilir.

Diş Agenezine Neden Olan Genler

Muscle Segment Homeobox 1 (MSX1)

4p16.1'de bulunan insan MSX1 geni yaklaşık 4.05 kb'lık bir alana yayılır ve 297 amino asitlik bir protein olan homeodomain kodlayan iki ekzon ve 1 introndan oluşur. Dişlerin ve kraniofasial yapıların gelişimi sırasında hayati bir rol oynar. 4p16.2'ye eşlenen MSX1 genindeki mutasyonlar ikinci premolar ve üçüncü molar hipodontisi ile ilişki göstermiştir [7]. MSX1 mutasyonu olan hastalarda izole dental agenezi yanı sıra Witkop sendromu ve Wolf-Hirschhorn sendromu görülmüştür. MSX1 mutasyonları ayrıca sendromik olmayan dudak ve damak yarıklarıyla da ilişkilendirilmiştir [14].

The Paired Box 9 (PAX9)

PAX9 geni PAX ailesinin bir üyesidir ve 14q13.3'te bulunur. Bu genler 128 amino asitlik bir DNA bağlanma alanını paylaşan ve çok sayıda gelişimsel sürecin önemli düzenleyicileri olan proteinleri kodlar. PAX9 diş gelişimi sırasında önemli bir rol oynar ve diş gelişiminin başlangıç, tomurcuk, kep ve çan aşamaları boyunca yüksek PAX9 ekspresyon seviyeleri korunur. PAX9 genindeki mutasyonların molar dişlerde sendromik olmayan oligodontiye yol açtığı bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, diş mezenkimal dokusunda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde PAX9 eşleştirilmiş alan proteini ile MSX1 homeoproteini arasında önemli bir ortaklık olduğunu göstermiştir. İnsanlarda, PAX9 veya MSX1'deki heterozigot mutasyon, sırasıyla molar ve premolar dişlerin diş agenezisine neden olur [7], [15]

PAX9 eksikliği çoğunlukla maksiller posterior dişleri etkilemektedir. Ön dişler bu genin eksikliğinden daha az etkilenmektedir [14].

The Axis Inhibitor 2 (AXIN2)

AXIN2 geni 17q24.1'de bulunur ve WNT sinyal yolunda yer alan β -katenin'in stabilitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan AXIN2 proteinini kodlar. AXIN2 mutasyonları hipodonti ve kolorektal kanserle ilişkili oligodonti ile sonuçlanır. AXIN2 geninin neden olduğu oligodontinin MSX1 ve PAX9 genlerindeki mutasyonlar için tanımlanandan daha şiddetli olduğu bulunmuştur; bu genlerdeki mutasyonlara göre daha fazla eksik azı dişi, premolar dişi, üst yan kesici dişi ve alt kesici dişi olduğu görülmüştür [7].

Wingless-Type 10A (WNT10A)

2q35'te bulunan WNT10A geni, 4 ekzon içerir ve hücre yüzeyindeki sinyal proteinlerinin ekspresyonunu kodlayan WNT gen ailesine aittir ve çeşitli sendromlarla, aynı zamanda sendromik olmayan hipodonti ile ilişkilidir [7]. WNT10A genindeki mutasyonların ayrıca hipohidrotik ektodermal displazi, odontonycho-dermal displazi ve Schopf-Schultz-Passarge sendromu dahil olmak üzere çok çeşitli ektodermal displazilerin yaygın bir nedeni olduğunu belirtmek gerekmektedir [16]. Ayrıca bu genin mutasyonu izole maksiller kanin dişinin eksikliği ile karakterizedir [14].

Sendromlarla Birlikte Görülen Diş Agenezisi

Down Sendromu

Down sendromu, zihinsel engellilikle ilişkili en yaygın kromozomal bozukluklardan birisidir [17]. Trizomi 21 en sık görülen tipidir ve vakaların yaklaşık %95'inde görülür. Trizomi 21'de her vücut hücresi 47 kromozoma sahiptir. Fazladan kromozom anne kaynaklıdır ve annenin mayoz bölünmesi sırasında hücre bölünmesindeki bir hata nedeniyle oluşur. Trizomi 21 genellikle sporadik olarak ortaya çıkar, ancak Down sendromlu bir çocuğa sahip olma riski anne yaşı ilerledikçe artar [18].

Mozaikizm tipi, tek bir döllenmiş yumurtadan gelen bir bireyde iki veya daha fazla farklı hücre hattının varlığı olarak tanımlanır. Mozaik Down sendromunda tüm hücreler fazladan bir 21. kromozom kopyasına sahip değildir, bazıları 46 kromozomdan oluşan normal hücre hattına, bazıları ise fazladan 21. kromozom içeren 47 kromozomdan oluşan anormal hücre hattına sahiptir. Mozaik Down sendromu hastaları, normal hücre hattının kapsamına ve doku dağılımına bağlı olarak daha hafif bir fenotipe sahip olabilir [18].

Robertsonian translokasyon tipi akrosentrik kromozomlar arasındaki tam kol değişiminden oluşur ve insanlarda 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomları içerir. Robertsonian translokasyonun dengeli taşıyıcıları fenotipik olarak normaldir, ancak

anöploid yavrulara sahip olma riski altındadırlar. Down sendromu vakalarının yaklaşık %5'inde görülür [18].

Down Sendromunda konjenital malformasyonlar (özellikle kalp defektleri), immün, tiroid ve hematolojik bozukluklar ve kas-iskelet-sinir sistemi anomalileri gibi tıbbi durumlar yaygındır. Tipik kraniyofasiyal özellikler; mikrosefali, belirgin epikantik kıvrımlar, düşük genel kas tonusu ve hipoplastik maksilladır. Down Sendromlu çocuklarda mandibula biraz daha küçük olsa da normal bir büyüme paternine ve hızına sahiptir. Bu çene gelişimleri nedeniyle, Down Sendromlu çocuklarda sıklıkla Sınıf III maloklüzyon meydana gelir.

Taurodontizm, konik dişler gibi dental anomalilerin görülme sıklığı daha yüksektir. Dişlerin erüpsiyonu gecikir. Hipodonti sıklıkla görülür ve bu bireylerin %60'ında doğuştan bir veya daha fazla eksik diş vardır. Eksik diş sayısı arttıkça daha düşük bir dikey çene ilişkisi ve daha prognatik bir mandibula bulunabilir [17].

Ektodermal Displazi

Ektodermal Displazi; deri, saç, tırnak, diş ve ter bezleri gibi iki veya daha fazla ektodermal yapıyı etkileyen çeşitli konjenital durumlar grubudur. Erken morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Ektodermal Displazi (ED) hipodonti ile yaygın olarak ilişkili bir sendromdur [19]. Hipodonti dışında oral etkileri anodonti, konik dişler ve alveolar kret gelişimi eksikliği olarak görülmektedir [20]. Ayrıca amelogenezis imperfekta, dentinogenezis imperfekta gibi gelişimsel kusurlar görülür ve peridonsiyum etkilenir [21].

En sık tutulan yapılar ekrin bezler (hipohidroz veya anhidroz ile sonuçlanır), saç, dişler (sayıca az ve konik şekilli) ve tırnaklardır [22]. Saçlar genellikle açık renk ve seyrek, bazen kırılabilir ve taranamazdır. Vücut kılları genellikle azalmış veya yoktur. Kaşlar ve kirpikler eksik olabilir. Gözyaşı üretiminde azalma, katarakt ve şaşılık görülebilir [23].

Ter bezlerinin tutulum durumuna göre iki ana grup ektodermal displazi ayırt edilir: Ter bezlerinin olmadığı veya sayıca önemli ölçüde azaldığı Hipohidrotik tip Ektodermal Displazi (Christ-Siemens-Touraine sendromu) ve ter bezlerinin normal olduğu Hidrotik tip Ektodermal Displazi (Clouston sendromu). Dişler ve saçlar her iki tipte de benzer şekilde tutulur [24].

Hipohidrotik tip Ektodermal Displazi sendromun en yaygın görülen formudur ve ektodermal displazilerin %80'ine katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve genellikle X'e bağlı resesif geçişlidir. Sendromun bu tipi sadece erkekleri etkiler kadınlar ise taşıyıcıdır. Saç, diş ve ter bezlerindeki kusurlarla karakteristik bir

linik özellik üçlüsü vardır: Hipotrikoz (veya atrikoz), hipodonti (veya anodonti) ve hipohidroz (veya anhidroz). Genellikle ter bezlerinin tamamen yokluğu söz konusu olmadığından 'hipohidrotik' terimi 'anhidrotik' terimine tercih edilmektedir [25].

Hidrotik tip Ektodermal Displazi ise genellikle otozomal dominant kalıtım gösterir ancak resesif formda da kalıtılabilir. Sendromun bu tipinin ayırt edici özelliği ter bezlerinin korunmuş olmasıdır, yani sadece dişler, saçlar ve tırnaklar etkilenir. Klinik özellikler hipohidrotik forma benzer ancak hem erkeklerin hem de kadınların etkilenmesi bakımından farklılık gösterir[25].

Hiperdonti (Süpernümerer Dişler)

Süpernümerer dişler ya da hiperdonti, insanlarda sık görülen bir diş anomali-sini temsil etmektedir. Fazladan diş olarak tanımlanan bu anomali, süt ya da daimî dişlenme dönemindeki diş sayısı, normal diş sayısından daha fazladır. Bu anomalinin görülme sıklığı %0,2 ile %3 arasında değişmekte olup; popülasyonlar arasında farklılık göstermekte ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir.

Hiperdonti etiyolojik olarak heterojendir ve neden olabileceği komplikasyonlar arasında; sürme başarısızlığı, komşu dişlerin rotasyonu veya yer değiştirmesi, dilasasyonlar, kök rezorpsiyonu, çapraşıklık, maloklüzyon, fistüller ve kistik oluşumlar, daimî dişlerin gecikmiş veya anormal kök gelişimi yer alır [26].

En yaygın süpernümerer dişler maksiller kesici dişlerde bulunur ve meziodens olarak adlandırılır. Meziodens tipik olarak konik, küçük ve peg şeklindedir. Molar bölgelerde görülen süpernümerer dişler ise paramolar veya distomolar olarak adlandırılır [26].

Süpernümerer dişler genellikle morfolojilerine veya konumlarına göre sınıflandırılır. Morfolojik sınıflandırma, süpernümerer dişlerin, normal diş şekline göre sınıflandırılmasıdır. Suplemental dişler, esasen normal boyut ve şekle sahip olan süpernümerer dişleri ifade ederken; rudimenter dişler anormal şekilli daha küçük süpernümerer dişleri tanımlar [26].

Rudimenter süpernümerer dişler konik ve tüberküllü tipleri içerir. Konik süpernümerer dişler küçük ve çivi şeklindedir, genellikle anterior maksillada meziodens olarak görülür ve daimî dentisyondaki en yaygın süpernümerer diş varyantlarından biridir, tüm vakaların %75-78'ini oluşturur. Tüberküllü süpernümerer dişler, normalde maksiller santral kesici dişlerin palatal tarafında bulunan, büyük, geç şekillenen, genellikle çift ve fıçı şeklinde dişlerdir ve süpernümererlerin %12'sini oluştururlar. Genellikle daimî maksiller kesici dişlerin geç sürmesinden veya sürememesinden sorumludurlar [26].

Supplemental dişler, genel olarak bir diş serisinin sonunda ortaya çıkan, normal dentisyon içindeki dişlerin duplikasyonlarıdır. En sık görülen supplemental dişler daimî maksiller lateral kesici dişlerdir, ancak supplemental premolar ve molar dişler de görülebilir. Süt dişlenme döneminde, süpernümerer dişlerin çoğu supplementaldır ve genellikle sürerler [26].

Odontomalar diş kökenli kalsifiye dokular içeren hamartomatöz malformasyonlardır ve compound ya da kompleks tipte olabilirler. Compound odontomalar genellikle anterior maksillada bulunur ve çok sayıda ayrı diş benzeri yapı içerir. Buna karşın, kompleks odontomalar kötü şekillenmiş diş dokularının rastgele bir araya gelmesinden oluşur ve çoğunlukla premolar ve molar bölgede bulunur [26].

Çoğu süpernümerer diş idiyopatiktir, otozomal dominant non-sendromik otozomal resesif geçiş paterni veya X kromozomu ile ilişki bildirilmiştir. Bununla birlikte, birden fazla gömülü veya sürmüş süpernümerer diş varlığı nadirdir ve çoğunlukla bazı genetik sendromlarla ilişkilidir [27].

Süpernümerer dişlerin RUNX2 genindeki çeşitli varyantlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. RUNX2 geni 9 ekzondan oluşur, ancak sadece 8 ekzon 521 amino asit RUNX2 proteinini kodlar. RUNX2 bir poli-glutamin ve poli-alanin tekrar bölgesi, runt homolog alanı, nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) prolin-serin-treonin (PST) bakımından zengin bölge, nükleer matris hedefleme sinyali içerir. RUNX2, spesifik DNA dizilerini bağlayarak veya osteogenezi düzenlemek için transkripsiyonel ko-indüktörler ve ko-depresörlerle etkileşime girerek transkripsiyonu düzenleyerek gen ekspresyonunu aktive eden veya inhibe eden bir transkripsiyon faktörüdür [27], [28].

Süpernümerer Dişlerin Görüldüğü Sendromlar

Kleidokranial Displazi

Kleidokranial Displazi kemik büyümesini ve diş oluşumunu etkileyen nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Temel klinik özellikleri hipoplastik veya aplastik klavikülalar, ön fontanelin kusurlu kemikleşmesi ve diş anomalileridir (süpernümerer dişler, gömülü dişler ve kistler) [27], [28].

Hastalarda benzersiz yüz görünümü, belirgin alın, orta yüz hipoplazisi ve hipertelorizm görülmektedir. İşitme kaybı, basınç eşitleme tüpü yerleştirilmesi ve tekrarlayan orta kulak iltihabı dahil olmak üzere işitsel sorunlar Kleidokranial Displazi sendromu görülen bireylerde daha sık görülmektedir. Üst solunum yolu komplikasyonları artan sıklıkta görülmektedir. Bu komplikasyonlar; orta yüz hipoplazisi ve az gelişmiş sinüslerle ilişkili olabilir [29].

Kleidokranial displazi (KD), birincil olarak intramembranöz kemikleşmeye uğrayan kemikleri, yani genellikle kafatası kemiklerini ancak aynı zamanda klaviküler kemikleri etkiler. Kafatası tabanı displaziktir ve büyüme geriliği vardır. Yenidoğanın radyografileri parietal kemiklerin zayıf veya hiç kemikleşmediğini gösterir. Kondrokraniumdan gelişen kemiklerin büyümesinin azalması nedeniyle, kafatası genişliğinde artış ve bunun sonucunda oluşan hipertelorizm genellikle ilişkili biparietal ve frontal kemik çıkıntısıyla birlikte görülür [30].

Gardner Sendromu (Ailesel Adenomatöz Polipozis)

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) sendromu, gastrointestinal (GI) mukozada çok sayıda adenomatöz polip ve çeşitli organları içeren farklı bir dizi ekstraintestinal lezyon ile tanımlanan otozomal dominant bir hastalıktır. Erkekleri ve kadınları eşit derecede etkileyen ve değişken ekspresyon gösteren yüksek penetranslı bir hastalıktır. Etkilenen bireylerin çoğunda ailede FAP sendromu öyküsü vardır; ancak vakaların önemli bir kısmı de novo mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Hem intestinal hem de ekstraintestinal hastalığın şiddetinin APC geninin mutasyona uğrayan spesifik bölgelerine karşılık geldiği bulunmuştur. Kemik anomalileri, tiroid ve pankreas kanserleri, odontomaksiller komplikasyonlar ve desmoid fibromatoz tümörler de dahil olmak üzere FAP ile ilişkili çok çeşitli bulgular tanımlanmıştır.

FAP'lı hastaların %75'inde diş anomalileri bulunur. Bu anomaliler arasında gömülü veya sürmemiş dişler, diş ankilozu, süpernümerer dişler, hipersementoz ve kompleks odontomalar yer alır. Özellikle ankiloz, çekim zorluğuna yol açabileceğinden tedavisi zor olabilir. APC geni mutasyonu, süpernümerer dişler ve odontoma ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, süpernümerer dişlerin RNA analizi, APC geninin insanlarda süpernümerer dişlerin gelişiminde rol oynayan anahtar gen olduğunu göstermektedir [31].

Rubinstein-Taybi Sendromu

Rubinstein-Taybi sendromu veya diğer adıyla başparmak sendromu günümüzde nadir olarak görülen nörogelişimsel bir genetik anomalidir. Otozomal dominant geçiş gösterir ve vakaların büyük çoğunluğu sporadik olarak de novo ortaya çıkar. Bu sendrom fenotipik olarak iyi tanımlanmıştır ve temel olarak doğum sonrası büyüme geriliği, karakteristik yüz dismorfisi, büyük başparmaklar ve entelektüel eksiklik ile karakterizedir. Rubinstein-Taybi sendromunda kardinal belirtilerle ilişkili geniş bir fenotipik spektrum vardır. Kardiyak, genitoüriner, sinir, Kulak-Burun-Boğaz ve cilt malformasyonları dahil olmak üzere çoklu malformasyonlar bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca iyi huylu tümörlerin gelişme riski de artmıştır [32].

Bu sendromun oral belirtileri arasında sınırlı ağız açıklığı, sarkık alt dudak, mikrognati, yüksek kemerli ve dar bir damak, yarık uvula ve damak bulunur. Diş anomalileri Rubinstein-Taybi sendromlu bireylerin %67'sinde görülür ve hiperdonti, talon tüberkülü ve mine hipoplazisini içerebilir. Bu hastalarda çürük oluşumunun ve periodontal hastalık oranının arttığı bildirilmiştir [32].

Gorlin-Goltz Sendromu

Nevroid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu veya Bazal Hücreli Nevüs Sendromu olarak da adlandırılan Gorlin-Goltz Sendromu; bifid kaburgalar ve palmar çukurlar gibi gelişimsel kusurlar, medulloblastom, kardiyak fibroma ve keratistik odontojenik tümör gibi çeşitli tümörlere yatkınlık ile karakterize otozomal dominant nörokutanöz bir hastalıktır. Gorlin-Goltz Sendromlu hastalar genellikle doğumda makrosefali veya kaburga anomalilerine sahiptir. Gorlin-Goltz sendromundan sorumlu gen, 'Sonic Hedgehog Proteini' için reseptörü kodlayan 'Drosophila Patched Geni' PTCH1'in insan homologudur. Hedgehog Sinyal Yolağı insan vücudu konformasyonu ve tümörögenezinde önemli bir rol oynadığından, bu yolağın düzensizliği Gorlin-Goltz Sendromu'nda görülen çeşitli gelişimsel kusurlara ve tümörlere neden olur [33].

Maksilla hipoplastik olabilir ve değişken prognatizm ile mandibular hiperplazi görülebilir. Daha az görülen diğer dental anomaliler arasında yüksek kemerli damak, yarık damak ve dudak, maloklüzyonlar, süpernumere dişlerin varlığı yer alır [34].

Nance-Horan Sendromu

Nance-Horan Sendromu ilişkili olan geni Xp21.1-Xp22.3 bölgesinde bulunan nadir bir X'e bağlı kalıtsal bozukluktur. Sendrom konjenital bilateral katarakt, diş anomalileri, kısa parmaklar ve geniş burun gibi dismorfik özelliklerle karakterizedir. Ayrıca, literatürde mental retardasyon ve otizm tanımları da yer almaktadır. Yayınlanan çalışmaların çoğu konjenital katarakta ve/veya genetik mutasyonlara odaklanmakta ve oral bulguları sınırlı bir şekilde tanımlamaktadır [35]. Sürnümerer dişler, mesiodensler de dahil olmak üzere anterior maksiller bölgede yaygındır. Erkekler daha ciddi şekilde etkilenme eğilimindedir [36].

Triko-Rino-Phalangeal Sendrom

Triko-Rino-Phalangeal Sendrom saç, yüz ve kemiklerde anomalilerle karakterize otozomal dominant gelişimsel bir sendromdur. Triko-Rino-Phalangeal Sendromlu bireylerde seyrek ince ve yavaş uzayan kafa derisi kılları, yanlara doğru seyrek kaşlar, seyrek kirpikler, büyük ve düz bir filtrum, ince bir üst dudak, büyük ve çıkıntılı kulaklar, falangeal kemiklerin koni şeklindeki epifizleri ve

kalça malformasyonları bulunur. Triko-Rino-Phalangeal Sendromun karakteristik anomalilerine ek olarak, mikrodonti, gecikmiş diş sürmesi ve maloklüzyon gibi dişle ilişkili fenotipler de tanımlanmıştır. Ayrıca Triko-Rino-Phalangeal Sendromlu kişilerde süpernümerer dişler de gözlenmektedir [36].

KAYNAKÇA

- [1] A. Jain, A. Saxena, S. Jain, A. P. S. Parihar, and A. Rawat, "Prevalence Of Developmental Dental Anomalies Of Number And Size In Indian Population According To Age And Gender," *Int J Clin Pediatr Dent*, vol. 14, no. 4, pp. 531–536, Jul. 2021, doi: 10.5005/jp-journals-10005-1980.
- [2] G. Pallikaraki, I. Sifakakis, S. Gizani, M. Makou, and A. Mitsea, "Developmental Dental Anomalies Assessed By Panoramic Radiographs In A Greek Orthodontic Population Sample," *European Archives of Paediatric Dentistry*, vol. 21, no. 2, pp. 223–228, Apr. 2020, doi: 10.1007/s40368-019-00476-y.
- [3] T. S. Tunis, "Dental Anomalies' Characteristics," *Diagnostics*, vol. 11, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11071161.
- [4] S. Patil, B. Doni, S. Kaswan, and F. Rahman, "Prevalence Of Dental Anomalies In Indian Population," *J Clin Exp Dent*, vol. 5, no. 4, pp. 183–186, 2013, doi: 10.4317/jced.51119.
- [5] V. C. Bastos, R. S. Gomez, and C. C. Gomes, "Revisiting The Human Dental Follicle: From Tooth Development To Its Association With Unerupted Or Impacted Teeth And Pathological Changes," Mar. 01, 2022, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1002/dvdy.406.
- [6] J. Li, C. Parada, and Y. Chai, "Cellular And Molecular Mechanisms Of Tooth Root Development," Feb. 01, 2017, *Company of Biologists Ltd.* doi: 10.1242/dev.137216.
- [7] M. I. Khan, N. Ahmed, P. K. Neela, and N. Unnisa, "The Human Genetics of Dental Anomalies," *Glob Med Genet*, vol. 09, no. 02, pp. 076–081, Jun. 2022, doi: 10.1055/s-0042-1743572.
- [8] I. Thesleff, "Tooth Organogenesis And Regeneration," *Stembook*, 2008, doi: 10.3824/stembook.1.37.1.
- [9] K. M. Schultz and C. R. Penner, "A Review of Selected Dental Anomalies With Histologic Features in the Pediatric Patient," Nov. 01, 2023, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/10935266231207045.
- [10] F. E. Ardakani, M. H. Sheikha, H. Ahmadi, D. Fatemah, and E. Ardakani, "Prevalence Of Dental Developmental Anomalies: A Radiographic Study," 2007.
- [11] H. Zhang, X. Gong, X. Xu, X. Wang, and Y. Sun, "Tooth Number Abnormality: From Bench To Bedside," Dec. 01, 2023, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41368-022-00208-x.
- [12] A. R. Afify and K. H. Zawawi, "The Prevalence of Dental Anomalies in the Western Region of Saudi Arabia," *ISRN Dent*, vol. 2012, pp. 1–5, Jun. 2012, doi: 10.5402/2012/837270.

- [13] B. Bergendal, "Oro dental Manifestations In Ectodermal Dysplasia-A Review," *Am J Med Genet A*, vol. 164, no. 10, pp. 2465–2471, Oct. 2014, doi: 10.1002/ajmg.a.36571.
- [14] B. P. Fournier *et al.*, "Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes," Nov. 01, 2018, *SAGE Publications Inc.* doi: 10.1177/0022034518777460.
- [15] N. Chhabra, M. Goswami, and A. Chhabra, "Genetic Basis Of Dental Agenesis - Molecular Genetics Patterning Clinical Dentistry," 2014, *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. doi: 10.4317/medoral.19158.
- [16] A. Mostowska, B. Biedziak, M. Zadurska, S. Matuszewska-Trojan, and P. P. Jagodziński, "WNT10A Coding Variants And Maxillary Lateral Incisor Agenesis With Associated Dental Anomalies," *Eur J Oral Sci*, vol. 123, no. 1, pp. 1–8, Feb. 2015, doi: 10.1111/eos.12165.
- [17] D. J. F. Van Marrewijk, M. A. E. Van Stiphout, W. Reuland-Bosma, E. M. Bronkhorst, and E. M. Ongkosuwito, "The Relationship Between Craniofacial Development And Hypodontia In Patients With Down Syndrome," *Eur J Orthod*, vol. 38, no. 2, pp. 178–183, Apr. 2016, doi: 10.1093/ejo/cjv054.
- [18] N. Agarwal Gupta and M. Kabra, "Diagnosis And Management Of Down Syndrome," *Indian J Pediatr*, vol. 81, no. 6, pp. 560–567, 2014, doi: 10.1007/s12098-013-1249-7.
- [19] E. Crossan and A. C. O'Connell, "Parental Perception On Oral Health-Related Quality Of Life And Dental Features Of Ectodermal Dysplasia And Isolated Hypodontia In Children," *BMC Oral Health*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12903-021-01878-5.
- [20] Z. Baskan *et al.*, "Evaluation Of Ectodermal Dysplasia," *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, vol. 22, no. 4, pp. 171–176, 2006, doi: 10.1016/s1607-551x(09)70303-1.
- [21] O. Adiguzel, S. Kaya, I. Yavuz, and F. Atakul, "Oral Findings of Ectodermal Dysplasia and Literature Review," *International Dental and Medical Disorders*, vol. 1, 2008, [Online]. Available: <http://www.ektodermaldislazi.com/>
- [22] J. F. Masse and R. Perusse, "Ectodermal Dysplasia," 1994, *BMJ Publishing Group*. doi: 10.1136/ad.71.1.1.
- [23] P. H. Itin and S. K. Fistarol, "Ectodermal Dysplasias," Nov. 15, 2004. doi: 10.1002/ajmg.c.30033.
- [24] S. Hekmatfar, K. Jafari, R. Meshki, and S. Badakhsh, "Dental Management Of Ectodermal Dysplasia: Two Clinical Case Reports.," *J*

Dent Res Dent Clin Dent Prospects, vol. 6, no. 3, pp. 108–12, 2012, doi: 10.5681/joddd.2012.023.

- [25] Tina Halai and Claire Stevens, “Ectodermal Dysplasia: A Clinical Overview for the Dental Practitioner,” *Dent Update*, vol. 42, no. 8, 2017.
- [26] M. T. Cobourne, P. S. Fleming, G. M. Xavier, and A. T. Dibiasi, “Revisiting The Supernumerary: The Epidemiological and Molecular Basis of Extra Teeth,” *Br Dent J*, vol. 208, no. 1, pp. 25–30, Jan. 2010, doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1177.
- [27] F. Cammarata-Scalisi, A. Avendaño, and M. Callea, “Main Genetic Entities Associated With Supernumerary Teeth,” *Arch Argent Pediatr*, vol. 116, no. 6, pp. 437–444, Dec. 2018, doi: 10.5546/aap.2018.eng.437.
- [28] S. Thaweesapphithak, J. Saengsin, W. Kamolvisit, T. Theerapanon, T. Porntaveetus, and V. Shotelersuk, “Cleidocranial Dysplasia And Novel RUNX2 Variants: Dental, Craniofacial, And Osseous Manifestations,” *Journal of Applied Oral Science*, vol. 30, 2022, doi: 10.1590/1678-7757-2022-0028.
- [29] M. Zappella, I. Meloni, I. Longo, G. Hayek, and A. Renieri, “A Natural History Of Cleidocranial Dysplasia,” *Am J Med Genet*, vol. 104, no. 1, pp. 1–6, Nov. 2001, doi: 10.1002/ajmg.10024.
- [30] I. Golan, U. Baumert, B. P. Hrala, and D. Müßig, “Dentomaxillofacial Variability Of Cleidocranial Dysplasia: Clinicoradiological Presentation And Systematic Review,” 2003, *British Institute of Radiology*. doi: 10.1259/dmfr/63490079.
- [31] P. Dinarvand *et al.*, “Familial Adenomatous Polyposis Syndrome An Update And Review Of Extraintestinal Manifestations,” 2019, *College of American Pathologists*. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA.
- [32] J. Van Gils, F. Magdinier, P. Fergelot, and D. Lacombe, “Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model Of Epigenetic Disorder,” Jul. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/genes12070968.
- [33] K. Fujii and T. Miyashita, “Gorlin Syndrome (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome): Update and Literature Review,” Oct. 01, 2014. doi: 10.1111/ped.12461.
- [34] K. Nilesh, S. Tewary, S. Zope, J. Patel, and A. Vande, “Dental, Dermatological And Radiographic Findings In A Case Of Gorlin-Goltz Syndrome: Report and Review,” *Pan African Medical Journal*, vol. 27, Jun. 2017, doi: 10.11604/pamj.2017.27.96.12025.
- [35] H. Gjörup, D. Haubek, P. Jacobsen, and J. R. Ostergaard, “Nance–Horan Syndrome—The Oral Perspective On A Rare Disease,” *Am J*

Med Genet A, vol. 173, no. 1, pp. 88–98, Jan. 2017, doi: 10.1002/ajmg.a.37963.

- [36] M. Lubinsky and P. N. Kantaputra, “Syndromes With Supernumerary Teeth,” *Am J Med Genet A*, vol. 170, no. 10, pp. 2611–2616, Oct. 2016, doi: 10.1002/ajmg.a.37763.



BÖLÜM 27

Kanser Ağrısı ve Yaklaşım

Selim Yalçın¹ & Turgut Kültür²

¹ Doç. Dr. , Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD, (0000-0003-1970-2849)

² Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, 0000-0002-2420-5153

Giriş

Kanser hastalarında oldukça sık karşılaşılan bir yakınma olan ağrı aynı zamanda yaşam kalitesini kötüleştiren sebeplerin en önemlilerindendir. Yaklaşık %30 olguda ise katlanılması oldukça zor olabilen şiddetli ağrı söz konusudur. Ağrının nedeni tümör infiltrasyonu ya da radyasyon, cerrahi, kemoterapi komplikasyonları gibi tedaviye bağlı durumlar olabilir. (1-2).

Öncelikle değerlendirme araçlarından da yararlanılarak ağrının etiyolojisinin, patofizyolojik süreçlerinin değerlendirilmesi ve türünün tehis edilmesi büyük önem taşır.

Ağrı duyusu çevreden gelen duysal bilgileri omurilik ve beyne ileten birincil afferent duyu nöronları ile taşınır. Duysal liflerin hücre gövdeleri, trigeminal ve dorsal kök ganglionunda bulunan büyük çaplı miyelinli A β lifleri ve küçük çaplı ince miyelinli A δ ve miyelinsiz C liflerinden oluşur. Kanser hastalarında kronik ağrıya neden olan, nosiseptörler olarak bilinen daha küçük çaplı C lifleri ve A δ lifleridir. Bir malignite lokal veya sistemik doku hasarına neden olduğunda bu nosiseptörlerin nörotransmisyonu değişir. Hafif derecede zararlı uyaranların oldukça zararlı olarak algılanması olan hiperaljezi ve normalde zararlı olmayan duysal bilgilerin zararlı olarak algılanması olan allodini, vücudun normal ağrı yorumunu değiştirir. Bu yol hem somatik hem de visseral ağrıda rol oynar (1-3). Ağrı, somatik, visseral ve nöropatik olmak üzere üç ana kategoriye ayrılır. İlk iki kategori genellikle nosiseptif olarak tanımlanır (1-3).

Somatik ağrı farklı anatomik bölgelerde iyi lokalize edilebilen sıklıkla keskin veya bıçak saplanır niteliktedir.

Visseral ağrı tipik olarak iyi lokalize edilemeyen, kramp şeklinde veya derin bir ağrı olarak tariflenir.

Nöropatik ağrı: radyasyon nöropatisine, kemoterapiye bağlı nöropatiye, cerrahi sonrası sinir hasarına, pleksopatiye bağlı olarak gelişebilir yanma, karıncalanma veya zonklama niteliğindedir. Ağrı, yorgunluk ve uykusuzluk gibi diğer semptomlarla tetiklenmesinin yanı sıra özellikle yaşlı kanser hastalarında fonksiyonel durumdaki azalma ile ilişkilidir.

Kanserle ilişkili depresyon, anksiyete ve ölüm düşüncesi hastaların ağrısını şiddetlendirebilir. Bu nedenle, katkıda bulunan psikiyatrik faktörler de araştırılmalı ve ele alınmalıdır.

KANSERLE İLİŞKİLİ AĞRININ TEDAVİSİ

Kanser ağrısında tedavi seçenekleri, farmakolojik ve farmakolojik olmayan önlemleri içerir

Tedavi yaklaşımında etyopatogenez gözönüne alınmalıdır. Tedavi öncesinde ağrı türünün belirlenmesi çok önemlidir. Örneğin, kanser ağrısının çoğunluğu tümör etkilerinden kaynaklanır. Ağrı tümörün yayılmasından kaynaklanıyorsa antitümör tedavisinin etkin olma ihtimali kuvvetlidir. Yani bu durumda hastalığın gidişatını değiştiren antikanser tedavi ağrı ile mücadelede çok önemlidir ve 8 Gy'lik tek bir radyasyon fraksiyonu semptomatik, komplike olmayan kemik metastazlarıyla ilişkili ağrıyı kontrol etmenin çoğu kez etkili bir yoldur. (1-3).

Tedavide yoğunluğa ilaveten keskinlik (akut, kreşendo, kronik), patofizyoloji (somatik, visseral, nöropatik) ve kronobiolojik özellikler (sürekli, aralıklı, pulse) gibi birçok diğer faktör tedavi planlanmasında dikkate alınmalıdır

Farmakolojik tedavi seçenekleri:

Nonopioidler: Asetil salisilik asit, asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvarlar tedavinin ilk basamağında düşünülmesi gereken ilaçlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), analjezik kontrolün başlatılmasına yönelik adım adım bir yaklaşım olan ağrı kontrol merdiveni yaklaşımını geliştirmiştir. Hafif ağrı için adjuvanlı veya adjuvansız nonopioidler önerilir (2t). Çoğu zaman, analjeziklerin enteral uygulanması kanser hastalarında, özellikle de bağırsak tıkanıklığı olan ilerlemiş olanlarda mümkün olmayabileceği hatırd tutulmalıdır. Transdermal, parenteral, rektal ve transmukozal uygulama yollarına sahip analjezikler, enteral yolun kaybolabileceği durumlarda tercih edilmelidir (3). Adjuvan ilaçlar arasında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, topikal analjezikler, antidepresanlar, antikonvülsanlar, kortikosteroidler ve anksiyolitikler bulunur. Pregabalin gibi ek ajanların da nöropatik kanser ağrısının tedavisinde etkilidir. Yeterli ağrı kontrolünü sağlamak için analjezikler gerektiği zaman kullanmaktan ziyade her 3-6 saatte bir 24 saate yayarak verilmelidir. Kanser ilerlemesi genellikle ağrının kötüleşmesine neden olur ve analjezik ihtiyacını artırabilir (3).

Opioidler: Analjeziklerin yetersiz kaldığı durumlarda veya orta düzeyde bir ağrıya ulaşıldığında kodein, oksikodon, morfin, fentanil ve metadon benzeri kanser ağrısında yaygın kullanılan opioidlerden biri tedaviye ilave edilebilir (1-3)

Birçok kanser hastasının ihtiyaç duyduğu dozlar, fizik tedavi uzmanlarının kullandığı geleneksel seviyeleri aşar. Çok sayıda kılavuz, opioidlerin “etki veya yan etkiye” göre dozlanması yaklaşımını destekler. Ancak, suiistimal, bağımlılık ve yoksunluk gibi durumlar gözönünde tutulmalıdır (3).

Özellikle dehidrasyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında nöbetlere veya kardiyak aritmilere yol açabilen toksik metabolitleri nedeniyle meperidin'den kaçınılmalıdır. Böbrek yetmezliği varlığında metadon tercih edilebilirse de; ancak diğer ilaçlarla etkileşim potansiyelinin fazlalığı ve farmakokinetikteki bireysel farklılıklar nedeniyle dikkatli olunmalı ve yeterli tecrübeye sahip olmayan hekimler bu ilacı kullanmamalıdır. Oral kullanım yanında transdermal, epidural ve intratekal uygulama gibi parenteral yollar da tercih edilebilir. Doz ağrının kontrol edildiği veya toksisitelerin daha yüksek dozlamayı engellediği sdüzeeye kadar yükseltilebilir. Kısa etkili preparatlarla günlük etkili doz belirlenip daha uzun etkili formlara geçilebilir (1-3)

Opioidle ilişkili yan etkileri ve bunların yönetimi önemli bir sorundur. Gaita yumuşatıcıları ve laksatifleri içeren etkili bir bağırsak programı reçete edilmelidir. Sedasyon genellikle geçici olsa da bir haftadan uzun süren durumlarda kafein veya metilfenidat gibi bir uyarıcıların kullanılması düşünülebilir. Ancak delirium durumunda diğer metabolik nedenler dışlandıktan sonra nöroleptik ilaçlar kullanılabilir. Opioid kullanımına bağlı gelişen miyoklonus baklofen, benzodiazepinler, dantrolen veya valproate kullanılabilir. Opioid ilaçlarına karşı tolerans gelişebilir. Farklı opioidler arasında çapraz tolerans daha az olduğundan, opioid ilaçlarının rotasyonu, artan dozaj gereksinimlerinden ve yan etkilerden kaçınmanın etkili bir yöntemi olabilir.

Opioid tabanlı farmakoterapi, etiyojisine bakılmaksızın orta ila şiddetli kanser ağrısının tedavisi için kullanılabilir. Opioid kullanımı, saf μ -reseptör agonistleriyle sınırlıdır.

Başlangıç doz gereksinimlerini hızlı bir şekilde tahmin etmek için hastalara normal salınımlı bir opioid formülasyonuna serbestçe erişim sağlanmalıdır. Kullanımları stabil hale geldikten sonra (hasta kontrollü analjezi pompalarıyla bu bir gün sürebilir veya oral dozlamayla bir haftaya kadar sürebilir), ortalama günlük veya saatlik tüketim hesaplanabilir ve oral veya transdermal sürekli salım preparatı başlatılabilir. Devam eden doz titrasyonu, hastaların ek normal salınım olan “kurtarma dozlarından” faydalanmasıyla yönlendirilmelidir. Tipik olarak kurtarma dozları toplam günlük dozun %10 ila %15'i kadardır. Öncelikle kabızlık ve mide bulantısı gibi yan etkileri önceden tahmin edin ve bunları proaktif olarak ele alın. İkincisi, doz sınırlayıcı yan etkilerin yokluğunda, tek bir μ -reseptör agonisti başlangıçta ağrıyı kontrol etmekte başarısız olduğunda, değiştirme veya ek opioid ekleme dürtüsüne direnin. Mevcut öneriler, tek bir ajanın “etkisi veya yan etkisi”ne göre dozlanmasını teşvik etmektedir ve her ajan yeterince denenmelidir. Üçüncüsü, opioid kaynaklı hiperaljeziye ve ilerleyici kanser karşısında hastaların

opiooidleri absorbe etme, metabolize etme veya elimine etme kapasitesindeki değişikliklere karşı dikkatli olun. Farklı opiooidlere yanıtta önemli bireysel farklılıklar uzun zamandır bilinmektedir. Belirli bir ajanın “yeterli” bir denemesi ağrıyı kontrol edemediğinde veya dirençli yan etkilere neden olduğunda alternatif bir opiooid düşünölmelidir. Ağrı krizlerini önlemek için dönüşüm döneminde hastaların kurtarma dozlarına serbestçe erişmesini sağlamak kritik öneme sahiptir. (1-3)

Kanabinoidler: Nabilone, dronabinol ve nabiximol gibi kanabinoidler gün geçtikçe daha fazla kullanılmaktadır. Bazı kanıtlar kronik nöropatik ağrı için kullanımını desteklese de, kanabinoidlerin kanser ağrısının tedavisindeki rolünü belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri:

DSÖ klavuzları ana yaklaşımı belirlese de başarı şansının yüksek olduğu durumlarda girişimsel prosedürlerin erken kullanımı gibi diğer tedavilere giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Girişimsel teknikler: uygun vakalarda kullanılabilir. Günümüzde şiddetli, dirençli ağrısı veya kronik ağrısı olan hastalar için girişimsel teknikler alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır

Girişimsel ağrı tedavisi seçenekleri arasında sinir blokları, nöroliz, tetik nokta enjeksiyonları, sempatik bloklar, vertebroplasti, omurilik stimölasyonu, spinal analjezi, dorsal kolon stimölasyonu ve nöroablatif prosedürler yer alır. Tetik nokta enjeksiyonları gibi fizik tedavi uygulamaları da ağrıyı hafifletmek için etkili olabilir.

Kanser hastalarında araştırılmış olan farmakolojik olmayan başka seçenekler de mevcuttur. Egzersiz, yoga, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu (TENS) kullanımı, iyontoforez, kriyoterapi, biofeedback ve psikososyal müdahaleler gibi yöntemlerin tamamının kanser ağrısının tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir. Ancak masaj ve tens vazodilatasyon ve metesataz olasılığı ile ilgili endişeler nedeniyle doğrudan bilinen tümörlerin bulunduğu alanlar üzerinde uygulanmaz. Ağrıyı hafifletmenin yanı sıra, egzersiz ve yoga da yorgunluğu azaltarak yaşam kalitesini artırabilir. Korse ve ortez eklemlerin yükünü hafifletmeye, stabilite sağlamaya ve zayıflığa yardımcı olarak ağrıyı azaltmaya yardımcı olabilir. (1-3)

Ultrason ve benzeri gibi derin ısıtıcıların da doğrudan tümörlü bir bölgeye uygulanması kontrendikedir. Bununla birlikte, tümörün yayılma riski çeşitli değişkenler (örn. eş zamanlı kemoterapötik müdahale) yoluyla azaltılabileceğinden,

linik evre ve hasta ihtiyacının dikkate alınarak bazı durumlarda istisnalara izin verebilir.

Psikolojik teknikler, hayal kurma, dikkat dağıtma eğitimi, rahatlama teknikleri ve baş etme stratejileri **Akut ağrı:**Ameliyat veya radyasyon tedavisini takiben ortaya çıkan akut ağrı, akut postoperatif ağrı için geleneksel algoritmalar kullanılarak başarıyla tedavi edilebilir. Tümör rezeksiyonu sırasında sinirler genellikle kesilir, sıkıştırılır veya gerilir, bu da nöropatik ağrının postoperatif dönemde önemli bir faktör olmasına neden olur. Nörojenik bir katkı olduğunda, adjuvan analjeziklere başlanmalıdır. Fonksiyonu engelleyen tüm postoperatif ağrılarda, agresif opioid bazlı ve antiinflamatuvar analjezikler düşünülmelidir. Akut ağrı kontrolü, hareketi mümkün kılar, gereksiz kondisyon kaybını en aza indirir ve rehabilitasyon sürecine katılımı artırır. Akut ağrı aynı zamanda kemoterapinin, hormonal veya biyolojik tedavinin veya radyasyonun uygulanmasını da zorlaştırabilir. İlişkili ağrı sendromlarının çoğu geçicidir ancak yoğun rahatsızlıklara neden olabilir ve agresif analjezi gerektirir (1-3)

- **Kronik Kanser Ağrısı** genellikle iç organlar veya sinir yapılarından kaynaklanır, ancak en sık kemik metastazlarıyla ilişkilidir. Katı tümörlü hastaların %60 ila %84'ünde kemik metastazları görülür. Ancak ağrı yoğunluğu, kemik metastazlarının sayısı, boyutu veya yeri ya da tümör türü ile ilişkili değildir ve kemik metastazı olan hastaların %25'i ağrı bildirmemektedir. Kemik ağrısı, etkilenen yapıların hareket ettirilmesi veya yüklenmesi durumunda şiddetli acıya neden olabilir ve bu nedenle fizyoterapistler için önemlidir. Kemik ağrısı genellikle lokal radyasyona iyi yanıt verir.
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), kemik ağrısı için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve kontrendike olmadığı sürece deneme yapılması önerilir. Ancak, kanıt temeli zayıftır. Selektif olmayan siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, COX-2 inhibitörleriyle karşılaştırılabilir veya daha fazla ağrı giderme sağlar, ancak daha fazla bir toksisite söz konusudur. Kolin magnezyum trisalisilat, diğer COX seçici olmayan inhibitörlerine göre trombosit agregasyonunun daha az inhibisyonuna neden olur, ancak kansere bağlı kemik ağrısında etkinliği plasebodan üstün değildir. Seçici olmayan COX inhibitörlerinin daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Birkaç plasebo kontrollü, randomize çalışma, ketoprofenin kanser ağrısını kodein veya morfinden daha fazla azalttığını bulmuştur. Kemik ağrısı için

NSAID'lerin dozlanması, alternatif etiyolojilerin ağırları için antiinflamatuar dozlarda kullanılmasından farklı değildir.

KEMİĞE METASTATİK HASTALIK

İskelet metastazı, kas-iskelet sistemi hastalıklarıyla ilgilenen klinisyenler için en zorlu durumlardan biridir. İskelet, metastazların en yaygın üçüncü bölgesidir. Meme, akciğer, prostat, böbrek ve tiroid kanserleri, kemik metastazlarının %80'inden sorumludur. Kemik metastazları, osteolitik, osteoblastik veya her ikisinin bir kombinasyonunu içerebilir. Lenfoma, multipl miyelom, tiroid ve böbrek hücreli kanserler, kemikte en hızlı yıkımı yapan kanserler olduğu için bu kanserlerde patolojik kırık riski daha yüksektir. Prostat kanseri gibi osteoblastik değişikliklerin baskın olduğu durumlarda bile patolojik kırık riski mevcuttur. Kemik metastazlarının en sık klinik belirtisi ağrıdır. Ağrı sürekli, sinsi, olup travma veya aktivite ile ilişkisizdir ve istirahatte de var olabilir veya yoğunlaşabilir. Ağrı sıklıkla torasik omurga veya femur shaftı gibi daha az ağrı görülen yerlerde bulunur. Ağrı yaygın bir belirti olmasına rağmen kemik metastazlarının en az %25 oranında asemptomatik olup rutin görüntülemelerde tespit edilir.

Fizik muayenede, kilo kaybı, ilgili kemiklerde ağrı, hassasiyet ve nörolojik bozukluklar gibi klasik bulgular görülebilir. Tedaviye yanıtızsızlık ve semptomların ilerlemesi, daha fazla değerlendirme için bir uyarı işaretidir. Kemik metastazından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneyi de içeren kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım gerekir

Rehabilitasyon hedefleri ve aile desteği ihtiyacının belirlenmesi için hastanın fonksiyonel kapasitesini ve sosyal durumunu değerlendirmek gerekir. Kemik metastazından şüphelenilen hastalarda ilk laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, idrar tahlili, C-reaktif protein ve kalsiyum ve alkalın fosfatazı içeren kapsamlı bir metabolik paneli içermelidir.4

Düz radyografiler, ucuz ve kolay erişilebilir olmasına rağmen, metastatik kemik hastalığını tanımlamada sınırlı bir kullanıma sahiptir, çünkü konvansiyonel grafilerde metastatik hastalığın tanımlanabilmesi için korteksin %50'sinden fazlasının dahil edilmesi gerekir.

Kemik metastazlarını en hassas şekilde tanımlayan görüntüleme çalışması, üç fazlı kemik taramasıdır. Bu, anormallikleri tanımlamak için yalnızca %5 ila %10 kortikal tutulumun yeterli olduğu anlamına gelir.

Kemik taramaları, kemikte yeni kemik oluşumunu gösterir. Bu nedenle, öncelikle kemik yıkımı yapan kanserler, örneğin miyelom veya lenfoma, kemik tara-

masında normal görünebilir. Kemik taramaları, kemik metastazlarını tespit etmede iyi olsa da, diğer koşullarda da anormal sonuçlar verebilir yani özgüllüğü yüksek değildir. Kemik ağrısı, şüpheli kemik taraması veya nörolojik bozukluğu olan hastalarda, özellikle omurga lezyonları için, MRI en iyi tanı aracıdır. PET taraması, kemik metastazlarını tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha hassastır. Bu, özellikle osteolitik metastazları olan hastalarda faydalıdır. Bazı durumlarda, tedaviye karar vermek için biyopsi yapılması gerekebilir.

Meme, prostat veya multipl miyelom kanserlerinden kaynaklanan izole kemik hastalığı olan hastaların ortalama yaşam süresi 21 ila 33 aydır. Bu süre zarfında, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için destekleyici tedavilerin uygun şekilde uygulanması önemlidir.^{1,4,5}

Tıbbi onkolog tarafından reçete edilen sistemik tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, hormonal tedavi, monoklonal antikorlar ve anti-anjiyogenez ajanları bulunur.

Kemik metastazı tanısı konan hastalarda bifosfonat tedavisi genellikle ilk basamak tedavi olarak uygulanır. Ancak, bazı durumlarda, kemik metastazlarının gelişmesini önlemek için de bifosfonatlar profilaktik olarak kullanılabilir. Kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan intravenöz bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik yıkımını azaltır.

Kemik metastazlarının tedavisinde radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini öldürmek ve ağrıyı kontrol etmek için kullanılan etkili bir yöntemdir. Doğrudan ışın veya radyofarmasötik seçenekleri içeren radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini öldürerek ve ağrıyı azaltarak lokal tümör yükünü azaltmaya yardımcı olabilir.

Kemik metastazlarının neden olduğu periosteal kemik reaksiyonunu azaltmak için steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) kullanılır. Genel ağrı kontrolü için ise opioidler kullanılabilir.

Bazı durumlarda, ağrı ve diğer semptomları kontrol etmek için daha agresif girişimsel önlemler gerekebilir.

İskeletin stabilizasyonu, ağrının kontrolü ve işlevsellik için gereklidir.

Genellikle, korteks miktarının metastatik hastalıkla ilişkili olarak artması, kırık riskinin de artmasına neden olur.

Alt ekstremitte uzun kemiklerinde, patolojik kırık riski kriterleri arasında 2,5 cm'den büyük lezyonlar, kemik korteksinin yarısından fazlasının etkilenmesi ve Mirels Skoru'nun ağrı, boyut, konum ve radyografik görünümü birleştirmesi bulunur.

Farklı yöntemleri karşılaştıran yeni bir araştırma, sadece 30 mm'den büyük eksenel kortikal tutulum ve kırığı tahmin eden çevresel kortikal tutulum buldu; bu duruma sadece röntgen ile ulaşılabilir.

Radyografik değerlendirme dışında, ağırlık taşıma ile artan ağrı, dengesiz bir kemik yapısının belirtisi olabilir ve erken cerrahi değerlendirmeyi gerektirir.

Radyasyon tedavisinden sonraki ilk 6 ila 8 hafta boyunca, tümör nekrozu ve kemiğin yumuşaması nedeniyle kırık riski artabilir.

Bu sebeple, cerrahi stabilizasyon genellikle stabil olmayan lezyonların radyasyon tedavisinden önce gerçekleştirilir. Omurgada, kemiğin stabilitesi ve nörolojik bozukluğun varlığı, Harrington'un vertebral metastaz sınıflandırmasındaki değerlendirmeyi belirler: (I) Önemli nörolojik tutulum yok, (II) Kollaps veya instabilite olmadan kemik tutulumu, (III) Majör nörolojik bozukluk Önemli kemik tutulumu olmayan, (IV) Nörolojik bozukluk olmadan Vertebral kollaps ve (V) Nörolojik bozuklukla birlikte Vertebral kollaps. Sınıf III ila V tutulumu için cerrahi müdahale gereklidir.⁶

Instabil iskeletin cerrahi müdahalesi, ağrıyı hafifletme ve işlevi artırma konusunda etkili bir yöntemdir. Uzun kemiklerin %96'sı ve omurga kırıklarının %88'i için ağrıda önemli bir azalma gözlemlenmiştir, ayrıca omurga stabilizasyonu yapılan vakaların %82'sinde işlevsellikte bir artış kaydedilmiştir. Nörolojik (kordon basısı), onkolojik (radyosensitif veya değil), mekanik (hareketle ilişkili ağrı; kırık/subluksasyon >5 mm veya subluksasyon >3,5 mm ile >11 derece açılma) faktörleri içeren NOMS algoritmasının kullanılması, son dönemlerde önemli bir gelişme olmuştur ve sistemik (cerrahi işlemin tıbbi riskleri) faktörler, cerrahi müdahale kararında belirleyici olmaktadır. Dirençli vakalar veya cerrahiye uygun olmayan adaylar için destekleyici tedaviler düşünülebilir. Kemik metastazı olan hastaların rehabilitasyonu, koruma, ağrı yönetimi, enerji tasarrufu ve işlevin devam ettirilmesi üzerine kuruludur. Koruma ve ağrı yönetimi, destekler, hareket yardımcıları ve aktivite önlemleri kullanılarak sağlanabilir. Özellikle alt ekstremitte hastalığı olan bazı hastalar, baston veya yürüteç kullanarak hareketliliği sürdürebilirler. Daha geniş kapsamlı (üst ekstremitte dahil) veya iki taraflı hastalığı olanlar, tekerlekli sandalye veya motorlu hareketlilik gerektirebilir. Önemli hareketlerden (fleksiyon, ekstansiyon veya rotasyon) kaçınma ve omurganın fizyolojik eğrilerini koruma amacıyla nötr omurga teknikleri, omurga metastazı olan hastalarda işlevi korur ve ağrıyı minimize eder. Kemik metastazı olan veya şüphelenilen hastalara yardımcı cihazlar reçete edilirken, tüm uzuvların ağırlık taşıma durumunun değerlendirilmesi önemlidir; çünkü metastazların %20'si üst

ekstremitelerde, özellikle humerus bölgesinde ve genellikle birden fazla bölgede görülür.

Kemik metastazları olan hastalar için egzersiz reçeteleri, etkilenen kemiğe minimum yükleme veya burulma ile gücü, dayanıklılığı ve işlevi artırmaya odaklanmalıdır. Bu, kemik kırığını önlemeye ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Kemik metastazları olan hastalar için tipik bir egzersiz programı, su terapisi, bisiklete binme gibi ağırlık taşımayan egzersizler ve gücün korunması için izometrik egzersizleri içerebilir.

Kemik metastazları olan hastalar için telafi edici teknikler, etkilenen kemikler üzerindeki biyomekanik yükü azaltarak ve işlevi en üst düzeye çıkararak yardımcı olabilir.

Kemik metastazları olan hastalar için telafi edici teknikler, günlük yaşam aktiviteleri için erişim araçlarının kullanımını, nötr omurga tekniklerini ve merdiven çıkarken adım adım yürüme düzenini içerebilir.

Kemik metastazları olan hastalar için aile eğitimi ve eğitimi, hem bakıcının hem de hastanın yaralanma riskini azaltmada ve dayanıklı tıbbi ekipman ihtiyaçlarını belirlemede faydalı olabilir.

Kemik Ağrısı için Adjuvan Koanaljezikler NSAID ile ilişkili kemik kontrolünü artırabilir. Kortikosteroidler kemik ağrısını etkili bir şekilde hafifletir. Ancak, toksisite profilleri (ödem, kemik demineralizasyonu, immünosupresyon ve miyopatiler) sorunludur ve özellikle kronik olduğunda steroid tedavisinin risk-yarar oranının değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır.⁷

Parenteral bifosfonatlar etkilidir ve dozlar arasında her 4 haftada bir 30 ila 90 mg IV pamidronat, her 3 haftada bir 4 mg IV zoledronik asit ve günlük 1600 mg PO klodronat bulunur. Monoklonal bir antikor olan Denosumab'ın, bir metaanalizde ve sistematik incelemede, kemik metastazlarından kaynaklanan ağrıyı kontrol etmede bifosfonatlar kadar veya onlardan daha etkili olduğu bulunmuştur. Destekleyici kanıtların zayıf olması ve hızlı taşıflaksi nedeniyle kalsitonin kullanımını önerilmez. Tümör için Opioid analjezi veya radyasyon tedavisine yanıt vermeyen ağrıda deksametazon gibi glukokortikoidler tümör çevresindeki ödemi azaltarak etkili olabilir. Ödem veya immün kökene bağlı nörolojik rahatsızlık sıklıkla kortikosteroidlerle tedavi edilir. Çok sayıda istenmeyen yan etki nedeniyle, bu ilaçları uzun süre uygularken dikkatli olunmalıdır ve bunlar genellikle ilerlemiş hastalıklarda ağrıyı tedavi etmek için kullanılır.

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar veya kortikosteroidler ile inflamatuar ağrı; antidepresanlar, antikonvülzanlar ve topikal preparatlarla nöropatik ağrı tedavisinde başarı olasılığı artar.

Yeterli ağrı kontrolüne ulaşma zorluğuyla ilişkili faktörler arasında nöropatik komponent, ilave psikolojik sorunlar, bağımlılık öyküsü ve bilişsel bozukluk yer alır. Hastanın istekleri tedavi planında gözönünde bulundurulur. Ağrı günlüğünün kullanılması tedaviyi optimize etmeye katkı sağlar. Ağrı ve diğer semptomlarla başa çıkma da eğitim amaçlı interaktif bilgisayar programları gibi teknolojik yenilikler de gittikçe daha yaygınlaşmaktadır.

Kaynaklar

- 1.Silver JK, Raj VS, Knowlton SE, Ruppert LM, Molinares DM. Rehabilitation for Patients with Cancer Diagnoses. In: Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, Robinson LR (eds). DeLisa's physical medicine and rehabilitation: principles and practice. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2019: 744-81
- 2.Lafontant G, Varacalli K, Schmeer JL, LeBlanc M, Lafontant D, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation. In: Maitin IB (ed). CURRENT Diagnosis & Treatment: Physical Medicine & Rehabilitation. Mc Graw Hill Education; 569-85.
- 3.Cheville A, Smith S, Barksdale T, Asher A. Cancer rehabilitation. In: Cifu DX (ed). Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. 6th edition. Elsevier; 2021: 568-93
- 4 PLesley A. Henson, Matthew Maddocks, Catherine Evans, Martin Davidson, Stephanie Hicks, ;Irene J. Higginson Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue J Clin Oncol 2020 38:905-914.
5. Augusto Caraceni and Morena Shkodra Cancer Pain Assessment and Classification Cancers 2019, 11, 510; doi:10.3390/cancers11040510
- 6 Regina M. Fink, Eva Gallagher, Cancer Pain Assessment and Measurement .Seminars in Oncology Nursing35 2019 229-234
- 7 François Mestdagh , Arnaud Steyaert Patricia Lavand'homme Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques Curr. Oncol. 2023, 30, 6838–6858.



BÖLÜM 28

Oosit Vitrifikasyonu

Miyase Erdoğan¹ & Özcan Budak²

¹ Uzm.Dr., Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Orcid: 0000-0002-3864-6830

² Doç.Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji A.D, Orcid: 0000-0002-2617-3175

Giriş

Son dönemlerde yardımcı üreme tekniklerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu yeniliklerden biri de kriyoprezervasyon tekniğidir. Bu yöntemler öncelikle hayvan deneyi çalışmalarında denenmiş, başarılı olan metodlar ise insanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Başarılı bir şekilde dondurulan ilk hücre sperm hücresidir (Polge, Smith, & Parkes, 1949) . Bunu gelişimin farklı aşamalarında başarılı bir şekilde dondurulan embriyolar izlemiştir (Nagy, Shapiro, & Chang, 2020) . Durum oosit dondurmada biraz farklı gelişmiştir. Uzun yıllar boyunca insan oositlerinin dondurulmasında başarısızlık yaşanmıştır. Bununla birlikte ultra hızlı vitrifikasyon yönteminin geliştirilmesi oositlerin canlılıklarını kaybetmeden dondurulmasını ve daha sonra bu oositlerin çözülüp klinik olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır (Wilmot, 1972) .

Oosit dondurma endikasyonlarının başında kadın hastaların üreme yeteneğini korumak yer almaktadır. Bu grupta pelvik bölgeye radyoterapi veya kemoterapi alım ihtiyacı bulunan üreme çağındaki kanser hastaları ve over rezeksiyonuna ihtiyaç duyan overlerde kitlesi olan hastalar yer almaktadır. Erken menopoz tanısı alan hastalar, ovaryen hiperstimülasyon sendromu olan hastalar ve overyan yetmezliği olan hastalar da bu grupta yer almaktadır (Gandhi, Md, & Msc, 2015). Endometriozi olan kadınlar, BRCA I veya II mutasyonlarına sahip kadınlar, gonadotoksik tedavi alacak hastalar ve kemik/kök hücre nakli gerektiren otoimmün/hematolojik/metabolik hastalıkları olan kadınlara da oosit dondurma işlemleri önerilmektedir. Oosit kriyoprezervasyonu, oosit toplama gününde ICSI (intrasetoplazmik sperm enjeksiyonu) için sperm bulunmadığında veya ICSI yapılacak oosit sayısı yasa ile kısıtlandığında infertilite hastalarının tedavisine yardımcı olmaktadır. Böylece hastaları ikinci kez cerrahi operasyon geçirmekten kurtarmaktadır. Trans bireylerde cinsiyet değiştirme ameliyatı veya hormon tedavisi öncesinde yasal olan ülkelerde oosit dondurma işlemi yapılmaktadır (Levi-Setti et al., 2016) .

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Organizasyonunun (OECD) yayınladığı verilerde birçok kadının çocuk sahibi olmayı ertelediği ve OECD ülkelerinin çoğunda ortalama doğum yaşı 30'un üzerinde olduğu yer almaktadır. Planlı oosit dondurma işlemi ise bu olgularda doğurganlığın uzun süre korunmasına olanak sağlamaktadır. Oosit dondurma, kadınların biyolojik çocuk sahibi olma seçeneğini korurken çocuk doğurmayı ertelemelerine olanak tanıyarak üreme bağımsızlıklarını arttırmaktadır.

Oosit kriyoprezervasyonunun kullanımı günden güne artmaktadır. Kriyoprezervasyon yaşı ve kriyoprezervasyon yapılan oosit sayısı başarıyı etkilemektedir. 38 yaşından küçük hasta grubunda 20 den fazla olgun oosit kriyoprezervasyonun %70 canlı doğumla sonuçlandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Cascante, Berkeley, Licciardi, McCaffrey, & Grifo, 2023) .Düşük over rezervi(DOR) veya endometriozis tanısı alan hastalar,ailesinde infertilite öyküsü olan hastalar planlı oosit kriyoprezervasyonunu tercih etmektedir. Hayatlarında eş adayı olmayan sağlıklı genç kadınlar düşük ve kromozomal bozukluklar gibi yaşa bağlı gebelik komplikasyonlarının riskini azalttığı için planlı oosit kriyoprezervasyonu genç yaşlarda yaptırmaktadır. Düşük riski 30-34 yaşındaki kadınlardan alınan oositlerde %15 iken ≥ 45 kadınlardan alınan oositlerde %93'tür (B. P. Jones et al., 2018) . Benzer şekilde 30 yaşındaki kadınlardan alınan oositlerde Down sendromlu bebek doğma olasılığı yaklaşık 959'da 1 iken ve 45 yaşındaki kadınlardan alınan oositlerde yaklaşık 32'de 1'dir (Morris, Mutton, & Alberman, 2002) . Bu durumlar oositlerin olabildiğince erken dondurulmasının önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Genç kadınlarda IVF(in vitro fertilizasyon)/ICSI işlemlerinde dondurulup çözündürülmüş oositler kullanıldığında döllenme ve gebelik oranlarının taze oositlerle yapılan IVF/ICSI işlemi ile benzer olduğuna dair kanıtlar vardır ("Mature oocyte cryopreservation: a guideline," 2013) .

Oosit Kriyoprezervasyonunun Tarihsel Gelişimi

Başarısız oosit kriyoprezervasyonlarından sonra ilk başarı 1986 yılında Chen tarafından "yavaş dondurma" protokolünün uygulanmasıyla sağlanmıştır (Chen, 1986) . Fakat bu yöntem genel olarak optimal sonuçlar vermemiştir (Bernard & Fuller, 1996) (Oktay, Cil, & Bang, 2006). Bu nedenle ilk olarak 1999 yılında Kuleshova ve arkadaşları tarafından (Kuleshova, Gianaroli, Magli, Ferraretti, & Trounson, 1999) başarılı bir şekilde tanımlanan ve 2005 yılında Kuwayama ve arkadaşları (Kuwayama, Vajta, Kato, & Leibo, 2005) tarafından daha da geliştirilen vitrifikasyon yöntemi bu protokolün yerine kullanılmaya başlanmıştır. Son yirmi yılda yardımla üreme tekniklerinin daha da gelişmesiyle birlikte insan gametlerini ve embriyolarını dondurmak için yavaş dondurma yerine vitrifikasyon uygulaması giderek daha fazla kullanılır hale gelmiştir. Vitrifikasyon uygulaması dünya çapında tercih edilen bir teknik olmuştur (Keros & Fuller, 2021; Kuwayama et al., 2005; Rienzi et al., 2020; Rienzi et al., 2017) (Rienzi et al., 2010).

Vitrifikasyonun ana faydası dondurma sırasında hücre ölümüne neden olabilecek buz kristallerinin oluşumunu önlemesidir. Bu durum yüksek konsantrasyonda kriyoprotektan ajanlar ve donma-çözme aşamalarında yüksek sıcaklık kullanılarak elde edilebilir. Böylelikle çözeltinin buz oluşumu olmadan "*camsı bir*

duruma" girmesine veya bu durumdan çıkmasına neden olur (Hubel, Spindler, & Skubitz, 2014; Mazur & Seki, 2011).

Metafaz II'deki (MII) olgun oositlerin geleneksel yavaş dondurma yöntemleri kullanılarak başarılı bir şekilde dondurulması son derece zordur. Önceki çalışmalar insan oositlerinin membran geçirgenlik özelliklerinin bu duruma sebep olduğunu vurgulamıştır. Kriyoprezervasyon işleminin insan oositlerinde mikrotübül yapısının bozulması mitotik iğın hasar görmesi gibi olumsuz etkileri vardır (Fuller & Paynter, 2004). Zona pellucida sertleşmesi de dondurma prosedürünü takiben meydana gelen olumsuz bir durumdur (Larman, Sheehan, & Gardner, 2006) (Vincent, Pickering, & Johnson, 1990) . Diğer olası riskler arasında DNA parçalanması (Gualtieri et al., 2009) , hücre içi organellerin zarar görmesi (A. Jones, Van Blerkom, Davis, & Toledo, 2004) , ozmotik şok ile kriyoprotektan toksisitesi (Vajta, Rienzi, & Ubaldi, 2015) ve epigenetik disregülasyon bulunmaktadır (Barberet et al., 2020) . Vitrifikasyon protokolünün uygulaması ile insan oositlerini başarılı bir şekilde dondurulmuş ve dünya çapında hızla yayılmıştır. Bu protokolün etkinliğini bildiren yazılar yayınlanmıştır (Cobo et al., 2014) .

Konuyla ilgili ilk çalışmalardan biri Cobo ve Diaz tarafından 2011 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 2005 ve 2009 yılları arasında 4282 vitrifiye oosit, 361 yavaş dondurulmuş oosit ve 3524 taze oosit grupları karşılaştırılmıştır. Vitrifiye oositlerde yavaş dondurma grubuna kıyasla daha yüksek bir sağ kalım

oranı gösterilmiştir. En kaliteli embriyolar ile devam eden gebelik oranları ise iki grup arasında farklılık göstermemiştir (Cobo & Diaz, 2011). Rienzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta-analiz devam eden klinik gebelik ve çözme işleminden sonra canlı kalan oosit oranlarının vitrifikasyon dondurma/çözme protokolünde yavaş dondurma/çözme protokolüne göre daha iyi olduğunu göstermiştir (Rienzi et al., 2017).

1990'lı yılların sonlarından itibaren çok sayıda vitrifikasyon protokolü önerilmiştir. Bunlar, kullanılan kriyoprotektanların türüne (Etilen glikol ve/veya DMSO ve/veya PROH ve sakaroz ve/veya Ficoll ve/veya Trehaloz), denge ve seyreltme parametrelerine, oositleri tutmak için kullanılan cihazlara ve ısıtma yöntemlerine göre farklılık göstermektedir (Kuwayama et al., 2005). Günümüzde oosit vitrifikasyonu için en çok uygulanan protokol, minimum hacimde (≤ 1 µl) %15 DMSO, %15 EG ve 0,5 M sükröz kombinasyonunu içerir (Boiso et al., 2002) .

Açık cihaz kullanıldığında kontaminasyon ve sterilite ile ilgili endişeler yaşanmaktadır. LN2 (Likit nitrojen) virüs veya patojenler içerebilmektedir. Bundan dolayı vitrifikasyon işlemi veya depolama sırasında çapraz kontaminasyon riski ortaya çıkmaktadır (Bielanski, Nadin-Davis, Sapp, & Lutze-Wallace, 2000) . Günümüzde çoğu merkezde embriyo ve oositler açık bir sistem kullanılarak numunenin LN2 ile doğrudan temasa maruz bırakılmasıyla vitrifiye edilmektedir (Vajta et al., 2015) . Parmegiani ve arkadaşları, açık sistem vitrifikasyon sırasında oluşabilecek olası kontaminasyona karşı bir alternatif olarak steril LN2 kullanımını önermektedirler (Parmegiani, Cognigni, & Filicori, 2009) . Vitrifikasyon sırasında biyogüvenliğin sağlanmasının önemli olduğu göz önüne alınarak steril yaklaşımların uygulanması önerilmektedir (Vajta et al., 2015). İnsan oositleri ve embriyolarının vitrifikasyonu ve depolanması için güvenli ve güvenilir taşıyıcıların geliştirilmesi için acilen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Oosit Kriyo-Hasarı Nedenleri

Buz kristallerinin oluşumu oosit kriyoprezervasyonu ile ilişkili ana fiziksel özelliklerden biridir. İnsan oositi yüksek oranda su içerir ve soğumanın ardından sitoplazma içindeki su, buz kristaline dönüşmektedir. Bu da kritik hücre yaralanmalarına ve hücre ölümüne neden olur (Mazur, 1963) . Sıcaklığın ani olarak düşmesi oosit hücre zarının geçirgenlik özelliklerini bozmaktadır. Oositin sitoskeleton yapısı ve mitotik içcik gibi çeşitli hassas yapıları da bu durumdan olumsuz etkilenmektedir (Best, 2015) . Bu durumun etkilerini minimize etmek için kriyoprotektanlar kullanılmaktadır. Kriyoprotektanlar büyük molekül ağırlıklarına sahiptirler. Dondurma işlemi sırasında hücreden suyu uzaklaştıran ve buz oluşumu riskini azaltan ozmotik gradyan oluşturmaktadırlar (Glujovsky et al., 2014).

Ozmotik gradyan hücre içi su kaybına neden olarak dehidratasyona yol açar böylece hücresel sitoplazmayı amorf bir duruma dönüştürür. Buz kristallerinin oluşmaya başladığı sıcaklığın düşmesine neden olur ve ozmotik şokun neden olduğu hasarı azaltarak hücre zarını ve hücre içi yapıları korur (Best, 2015) . Fakat ozmotik şok, hücre içi ve hücre dışı arasında geniş bir su değişimi oluşturarak hücre hacmi değişikliğine neden olur ve bu da hücre zarının bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilir (Meryman, 1971).

Oosit Kriyoprezervasyonu ile Oluşabilecek Hasarlar

Prospektif randomize bir çalışmada olgun insan oositlerinin kriyoprezervasyonu yavaş hızda dondurma ve vitrifikasyonla karşılaştırıldı ve canlı oranının vitrifikasyon/çözdürme %81, yavaş dondurma/çözme de ise %67 olduğunu bulmuşlardır (Smith et al., 2010) . Rienzi ve meslektaşları tarafından, oositlerin ve emb-

riyoların yavaş dondurulması/çözülmesi ile vitrifikasyon/çözdürme işlemleri ardından klinik sonuçların sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde de benzer sonuçlar bildirilmiştir; böylece en etkili yöntemin kriyoprezervasyon yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (Rienzi et al., 2017). Kriyoprezervasyon aynı zamanda mitotik iğciklerde değişikliklere yol açabilmektedir ancak bu komplikasyon, vitrifikasyon işlemine kıyasla yavaş dondurma protokolleri kullanıldığında çok daha yaygındır (Smith et al., 2010).

Mitotik iğcik alfa ve beta-tubulin heterodimerleri ile mikrotübül ilişkili proteinlerden (MAPS) oluşan ve parçalanıp yeniden birleşebilen dinamik filamentler olan mikrotübüllerden oluşan bir sitoskeletal yapıdır (De Munck, Belva, Van de Velde, Verheyen, & Stoop, 2016). Mitotik iğcikler mayoz sırasında homolog kromozomların ayrılmasında rol oynar ve bu da oosit sağlığının önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Mitotik iğciğin stabilitesi döllenme ve embriyo bölünmesiyle ilişkilidir. Mitotik iğcikler anöploid hücrelerden, implantasyon başarısızlığından ve artan düşük oranlarından sorumlu olan kromatin bölünmesindeki hatalarla da bağlantılı bulunmuştur (De Santis et al., 2005). Hem hayvan hem de insan oositleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, çevre sıcaklığı ve ozmolalitenin değişimi ile normal mikrotübül parçalanması ve iğ ipliği değişimleri arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Montag & van der Ven, 2008).

İnsan oosit çalışmaları kriyoprezervasyon işlemi sırasında oositlerin kademeli olarak kriyoprotektanlara maruz bırakılmasının iğ iplikçilerini koruduğunu ancak çözme adımı iğ iplikçilerinin kararlılığının tehlikeye girebileceğini ortaya çıkarmıştır (Boiso et al., 2002). Bu nedenle çözme işleminden sonra oositlerin iğ ipliğinin iyileşmesine olanak sağlamak için oositleri kültürde ek bir süre bekletmek gerekmektedir (Tamura, Huang, & Marikawa, 2013). Mitotik iğ stabilitesinin embriyo anöploidisi ile ilişkisini araştıran çalışmalar, optimum şekilde kriyoprezervasyon yapılmış oositlerden elde edilen embriyolarda anöploidi oranında artış olmadığını doğrulamıştır (Cobo et al., 2001). Vitrifikasyon veya yavaş dondurma yoluyla kriyoprezervasyonun ardından ortaya çıkan bir diğer zararlı bozulma, spermin yumurtayı dölediği anda gerekli olan zona pellucida'nın erken sertleşmesidir (Gardner, Sheehan, Rienzi, Katz-Jaffe, & Larman, 2007).

Oosit Kriyoprezervasyonunun: Oosit Donasyon Sikluslarındaki Yeri

Günümüzde üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'inin infertilite komplikasyonlarından etkilendiği tahmin edilmektedir. Dünya genelinde tüp bebek uygulamaları giderek artmaktadır. Tüp bebek tedavisinin daha ucuz olduğu veya sigorta tarafından karşılandığı bazı Avrupa ülkelerinde tüm doğumların yaklaşık %5'ini tüp bebek uygulamaları oluşturmaktadır (De Geyter et al., 2020). Benzer

şekilde kadınlarda yaşa bağlı infertilitenin yaygın olması ve yaş arttıkça oosit kalitesinin tehlikeye girmesi nedeniyle oosit donasyonu prosedürlerinin dünya çapında kullanımında artış gözlemlenmektedir (Adams, Clark, Davies, & de Lacey, 2016) .

Ancak bazen donör yetersizliği nedeniyle taze oosit bağışının tamamlanması zor olabilmekte bunun sonucunda yardımla üreme teknikleri merkezleri oosit bağışına olan yüksek ihtiyacı karşılamak için yurtdışında bulunan oosit bankalarıyla da iş birliği yapmaya başlamıştır. Oosit bankası yumurta toplama ve oosit kriyoprezervasyonunu gerçekleştirir, ardından alıcı kliniğe nakil yapılır. Daha sonra, alıcı merkezin IVF laboratuvarında ithal edilen oositler taze veya dondurulmuş sperm kullanılarak ICSI tekniği ile döllenir. Oositler bu işlemin ardından embriyo kültür medyumlarına alınır ve gelişen embriyolar anne adayına transfer edilir. Bu başarı modern oosit vitrifikasyon teknolojilerinin uygulanmasıyla mümkün olmuştur (Coccia et al., 2020) . Vitrifiye oosit ve taze oositlerin aynı semen örneği kullanılarak yapılan ICSI işlemi sonrasında gebelik sonuçlarının korelasyonu üzerine yapılan bir çalışmada iki grupta başarı oranları yakın bulunmuştur. Cobo ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışma da 3500 oosit bağışı döngüsü analiz edilmiştir (Cobo, Garrido, Pellicer, & Remohí, 2015).

Oosit Vitrifikasyonun Kullanıldığı Endikasyonlar

Oosit vitrifikasyonundaki ilerlemeler hem sosyal nedenlerle hem de kanser hastaları için doğurganlığın korunmasında büyük bir ilerleme olarak kabul edilebilir. Sosyal zorunluluklar kadınları otuzlu yaşların sonlarında veya kırklı yaşların başlarında hamile kalmaya yönlendirmektedir. Bu nedenle bu kadın grubu için birden fazla gamet üretimini teşvik etmek ve elde edilen tüm olgun oositleri gelecekte kariyerleri netleştğinde veya doğru eş bulduğunda kullanmak üzere dondurmak akıllıca bir seçenek olmuştur. Ayrıca oosit dondurma endometriozis hastalarının ilerde gebe kalmaları için etkili bir seçenektir. Endometriozis yumurtalık rezervini bozar ve yumurtalık stimülasyonundan sonra oosit sayı ve kalitesinde azalma ile ilişkili olabilmektedir (Cranney, Condous, & Reid, 2017).

Kanser patolojileri geçmişe kıyasla çok daha yaygındır ve oosit dondurma işleminin büyük bir kısmı kanser hastaları için yapılmaktadır (Sung et al., 2021). Kemoterapilerdeki gelişmeler kanser hastalarında daha yüksek bir sağ kalım oranını beraberinde getirmiştir. Ancak bu ilaçların kullanımı overlerdeki oositleri olumsuz etkilemektedir ve primer ovaryan yetmezliğe neden olmaktadır. Meme kanseri her on kadından birini etkileyen en yaygın kötü huylu tümörlerden biridir. Ve tedavide kullanılan ilaçlar serviks kanseri ve over kanserlerinde olduğu gibi ilerde infertiliteye neden olmaktadır (Stearns, Schneider, Henry, Hayes, & Flockhart, 2006). En yaygın kullanılan kemoterapi ilaçları alkileyici ajanlardır ve gonadotoksiktirler (Loren et al., 2013). Dikkat edilmesi gereken önemli bir

özellik hastanın yaşıdır, çünkü yaşlı hastalarda tedavi sonrası primer ovaryen yetmezlik görülme sıklığı genç hastalara göre çok daha yüksektir (Morgan, Anderson, Gourley, Wallace, & Spears, 2012). Geçtiğimiz yüzyılın sonunda kanser hastalarında doğurganlığın korunması için mevcut olan tek yöntem genellikle oosit dondurma için suboptimal sonuçlar üreten standart yavaş dondurma yöntemi idi. Bu nedenle kanser teşhisi konan kadınlara normalde daha etkili embriyo kriyoprezervasyonu seçeneği kullanmaları öneriliyordu. Günümüzde, vitrifikasyon bu alanda gerçek bir yenilik getirmiştir. Oosit dondurmak için kadınların birkaç hafta süren yumurtalık stimülasyon protokollerine tabi tutulması gerekir. Bu protokoller çoklu foliküler gelişimi tetiklemek için FSH'nin uygulanmasını ve erken yumurtlamayı önlemek için GnRH antagonistlerinin birlikte uygulanmasını içerir (Danis, Pereira, & Elias, 2017). Cobo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kanser tedavisi öncesi hastalar ve yaşa bağlı doğurganlığı azalan hastaların oositleri dondurma işleminden sonra gebelik ve canlı doğum oranları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında genel oosit canlılığı açısından bir fark olmadığını ancak gebelik ve canlı doğum oranlarının kanser hastalarında azaldığını bildirmişlerdir (Cobo, García-Velasco, Domingo, Pellicer, & Remohí, 2018).

Oosit Vitrifikasyonu Sonucu Oluşan Gebelikler

Yardımla üreme teknikleri ile dünyaya gelen bebeklerin oosit kriyoprezervasyonundan sonraki sağlıklarıyla ilgili endişeler birkaç yıldır farklı gruplar tarafından araştırılmaktadır. Çok sayıda çalışma ICSI de oosit vitrifikasyon-çözme işlemlerinden geçen oositlerin hayatta kalma oranları ve gebelik sonuçları açısından yavaş dondurma/çözme işleminden daha iyi olduğunu göstermektedir (Rienzi et al., 2020). Başlangıçta ortaya çıkan endişelerden biri çözme adımı sırasında içcik stabilitesinin tehlikeye girebilmesi ve doğan bebeklerde kromozomal anormalliklere neden olabilmesi nedeniyle vitrifikasyon güvenliği ve neonatal/obstetrik sonuçlardı. Bir cevap sağlamak için ilk çalışma 2009 yılında Noyes tarafından yapıldı (Noyes, Porcu, & Borini, 2009). 609 canlı doğan bebeği analiz ettiler ve oosit kriyoprezervasyonundan sonra doğan çocuklarda doğal gebelik kalma ile ilişkilendirildiğinde konjenital anomalilerde anlamlı bir fark gözlemlenemediler. 588 MII oosit üzerinde yapılan başka bir çalışmada dondurulup sonra çözülen oositlerden gelişen embriyolarda anöploidi oranı %29,1 bulunurken taze oositlerden gelişen embriyolarda %26,4 olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Forman et al., 2012) .

Cobo ve arkadaşları 2014 yılında 804 kriyoprezervasyon oosit ve 996 taze oosit kullanılarak elde edilen gebelik sonucu doğan bebeklerin sonuçlarını incelemiş ve iki grup arasında doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik yaşı, doğum kusurları, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış veya perinatal ölüm oranı açısından fark olmaması da dahil olmak üzere obstetrik ve neonatal sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Cobo et al., 2014). Taze embriyo transferi ve dondurulmuş embriyo transferinin karşılaştırıldığı bir çalışma da 1129 vitrifiye blastosist analiz edildi ve obstetrik sonuçlarda hiçbir fark görülmedi, ancak taze

gruptaki %12,4'e kıyasla %18,5'lik bir preterm doğum oranı görüldü (Takahashi, Mukaida, Goto, & Oka, 2005). Ancak dondurulmuş ET'den sonra gebe kalan ART bebeklerinde doğum ağırlığının arttığı Birleşik Krallık'taki büyük epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir (Maheshwari, Raja, & Bhattacharya, 2016) .

Oosit Vitrifikasyonu İlişkili Potansiyel Epigenetik Riskler

Son zamanlarda insan oositlerinde vitrifikasyon sonucunda epigenetik bozulma ve erken embriyo gelişimi arasında olumsuz korelasyonu inceleyen araştırmalar yürütülmüştür (Mascarenhas, Mehlawat, Kirubakaran, Bhandari, & Choudhary, 2021). Hem hayvanlardan hem de insanlardan elde edilen ön sonuçlar vitrifikasyon sürecinin bazı epigenetik modifikasyonlara neden olabileceğini ve bunun embriyonik gen ifadesini bozabileceğini ileri sürmüştür. Bu durum plaseenta ve fetüsün değişik evrelerinde gelişebilir. Büyüme ve metabolik parametrelerde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler gebeliğin sonraki aşamalarında ve yetişkin yaşamda hastalığa yol açabilir (Fleming et al., 2018) (Du, Zhang, & Xie, 2022; Verheijen et al., 2019). Epigenetik gen aktivitesinde kalıtsal değişikliklere neden olan ancak DNA dizisindeki değişikliklerle ilgisi olmayan bir gen düzenleyici süreci temsil eder (Waddington, 2012) .

Sonuç

İnsan oositlerinin kriyoprezervasyonu modern yardımla üreme teknikleri programlarında temel bir prosedürdür. Bu başarı son dönemlerdeki yöntemlerin optimizasyonu sayesinde elde edilmiştir. Günümüzde vitrifikasyonun oosit dondurma işlemlerinde referans standart olarak kabul edilebileceğini, kısırlık yaşayan çiftler ve gelecekteki doğurganlıklarını sosyal bir sebepten veya kanser hastası olarak korumak ve muhafaza etmek isteyen hastalar için geçerli bir alternatif olduğunu bildiren yeterli kanıt bulunmaktadır. Ancak donma-çözme oositlerinden oluşan bebeklerin sağlıkları üzerine uzun vadeli takip çalışmaları eksiktir. Yüksek konsantrasyonlarda kriyoprotektan kullanımı hücre biyolojisi süreçlerinde değişikliklerle ilişkili olabilir ve epigenetik bozulmalara neden olabilir. Bu durum gelecek nesillere aktarılabilir. Ancak bu tür epigenetik süreçlerin kritik rolüne rağmen insanlarda mevcut çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle oosit vitrifikasyonu ile ilişkili potansiyel epigenetik riski daha da açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adams, D. H., Clark, R. A., Davies, M. J., & de Lacey, S. (2016). A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis*, 7(3), 257-272. doi:10.1017/s2040174415007898
- Barberet, J., Barry, F., Choux, C., Guilleman, M., Karoui, S., Simonot, R., . . . Fauque, P. (2020). What impact does oocyte vitrification have on epigenetics and gene expression? *Clin Epigenetics*, 12(1), 121. doi:10.1186/s13148-020-00911-8
- Bernard, A., & Fuller, B. J. (1996). Cryopreservation of human oocytes: a review of current problems and perspectives. *Hum Reprod Update*, 2(3), 193-207. doi:10.1093/humupd/2.3.193
- Best, B. P. (2015). Cryoprotectant Toxicity: Facts, Issues, and Questions. *Rejuvenation Res*, 18(5), 422-436. doi:10.1089/rej.2014.1656
- Bielanski, A., Nadin-Davis, S., Sapp, T., & Lutze-Wallace, C. (2000). Viral contamination of embryos cryopreserved in liquid nitrogen. *Cryobiology*, 40(2), 110-116. doi:10.1006/cryo.1999.2227
- Boiso, I., Martí, M., Santaló, J., Ponsá, M., Barri, P. N., & Veiga, A. (2002). A confocal microscopy analysis of the spindle and chromosome configurations of human oocytes cryopreserved at the germinal vesicle and metaphase II stage. *Hum Reprod*, 17(7), 1885-1891. doi:10.1093/humrep/17.7.1885
- Cascante, S. D., Berkeley, A. S., Licciardi, F., McCaffrey, C., & Grifo, J. A. (2023). Planned oocyte cryopreservation: the state of the ART. *Reprod Biomed Online*, 47(6), 103367. doi:10.1016/j.rbmo.2023.103367
- Chen, C. (1986). Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*, 1(8486), 884-886. doi:10.1016/s0140-6736(86)90989-x
- Cobo, A., & Diaz, C. (2011). Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*, 96(2), 277-285. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.06.030
- Cobo, A., García-Velasco, J., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J. (2018). Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*, 33(12), 2222-2231. doi:10.1093/humrep/dey321
- Cobo, A., Garrido, N., Pellicer, A., & Remohí, J. (2015). Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril*, 104(6), 1426-1434.e1421-1428. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.08.020
- Cobo, A., Rubio, C., Gerli, S., Ruiz, A., Pellicer, A., & Remohí, J. (2001). Use of fluorescence in situ hybridization to assess the chromosomal status of embryos obtained from cryopreserved oocytes. *Fertil Steril*, 75(2), 354-360. doi:10.1016/s0015-0282(00)01725-8

- Cobo, A., Serra, V., Garrido, N., Olmo, I., Pellicer, A., & Remohí, J. (2014). Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*, 102(4), 1006-1015.e1004. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.019
- Coccia, M. E., Rizzello, F., Wakunga, S., Badolato, L., Evangelisti, P., Bertocci, F., . . . Picone, R. (2020). 'Two countries-two labs': the transnational gamete donation (TGD) programme to support egg donation. *J Assist Reprod Genet*, 37(12), 3039-3049. doi:10.1007/s10815-020-01961-w
- Cranney, R., Condous, G., & Reid, S. (2017). An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96(6), 633-643. doi:10.1111/aogs.13114
- Danis, R. B., Pereira, N., & Elias, R. T. (2017). Random Start Ovarian Stimulation for Oocyte or Embryo Cryopreservation in Women Desiring Fertility Preservation Prior to Gonadotoxic Cancer Therapy. *Curr Pharm Biotechnol*, 18(8), 609-613. doi:10.2174/1389201018666170808122531
- De Geyter, C., Wyns, C., Calhaz-Jorge, C., de Mouzon, J., Ferraretti, A. P., Kupka, M., . . . Goossens, V. (2020). 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod*, 35(12), 2832-2849. doi:10.1093/hum-rep/deaa250
- De Munck, N., Belva, F., Van de Velde, H., Verheyen, G., & Stoop, D. (2016). Closed oocyte vitrification and storage in an oocyte donation programme: obstetric and neonatal outcome. *Hum Reprod*, 31(5), 1024-1033. doi:10.1093/hum-rep/dew029
- De Santis, L., Cino, I., Rabellotti, E., Calzi, F., Persico, P., Borini, A., & Coticchio, G. (2005). Polar body morphology and spindle imaging as predictors of oocyte quality. *Reprod Biomed Online*, 11(1), 36-42. doi:10.1016/s1472-6483(10)61296-5
- Du, Z., Zhang, K., & Xie, W. (2022). Epigenetic Reprogramming in Early Animal Development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 14(6). doi:10.1101/cshperspect.a039677
- Fleming, T. P., Watkins, A. J., Velazquez, M. A., Mathers, J. C., Prentice, A. M., Stephenson, J., . . . Godfrey, K. M. (2018). Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet*, 391(10132), 1842-1852. doi:10.1016/s0140-6736(18)30312-x
- Forman, E. J., Li, X., Ferry, K. M., Scott, K., Treff, N. R., & Scott, R. T., Jr. (2012). Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril*, 98(3), 644-649. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.04.028

- Fuller, B., & Paynter, S. (2004). Fundamentals of cryobiology in reproductive medicine. *Reprod Biomed Online*, 9(6), 680-691. doi:10.1016/s1472-6483(10)61780-4
- Gandhi, G., Md, S., & Msc, A. (2015). Vitrification of Oocytes: General Considerations. In (pp. 17-30).
- Gardner, D. K., Sheehan, C. B., Rienzi, L., Katz-Jaffe, M., & Larman, M. G. (2007). Analysis of oocyte physiology to improve cryopreservation procedures. *Theriogenology*, 67(1), 64-72. doi:10.1016/j.theriogenology.2006.09.012
- Glujovsky, D., Riestra, B., Sueldo, C., Fiszbajn, G., Repping, S., Nodar, F., . . . Ciapponi, A. (2014). Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9), Cd010047. doi:10.1002/14651858.CD010047.pub2
- Gualtieri, R., Iaccarino, M., Mollo, V., Prisco, M., Iaccarino, S., & Talevi, R. (2009). Slow cooling of human oocytes: ultrastructural injuries and apoptotic status. *Fertil Steril*, 91(4), 1023-1034. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.076>
- Hubel, A., Spindler, R., & Skubitz, A. P. (2014). Storage of human biospecimens: selection of the optimal storage temperature. *Biopreserv Biobank*, 12(3), 165-175. doi:10.1089/bio.2013.0084
- Jones, A., Van Blerkom, J., Davis, P., & Toledo, A. A. (2004). Cryopreservation of metaphase II human oocytes effects mitochondrial membrane potential: implications for developmental competence. *Hum Reprod*, 19(8), 1861-1866. doi:10.1093/humrep/deh313
- Jones, B. P., Saso, S., Mania, A., Smith, J. R., Serhal, P., & Ben Nagi, J. (2018). The dawn of a new ice age: social egg freezing. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 97(6), 641-647. doi:10.1111/aogs.13335
- Keros, V., & Fuller, B. J. (2021). Cryopreservation of Mammalian Oocytes: Slow Cooling and Vitrification as Successful Methods for Cryogenic Storage. *Methods Mol Biol*, 2180, 437-454. doi:10.1007/978-1-0716-0783-1_20
- Kuleshova, L., Gianaroli, L., Magli, C., Ferraretti, A., & Trounson, A. (1999). Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod*, 14(12), 3077-3079. doi:10.1093/humrep/14.12.3077
- Kuwayama, M., Vajta, G., Kato, O., & Leibo, S. P. (2005). Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*, 11(3), 300-308. doi:10.1016/s1472-6483(10)60837-1
- Larman, M. G., Sheehan, C. B., & Gardner, D. K. (2006). Calcium-free vitrification reduces cryoprotectant-induced zona pellucida hardening and increases fertilization rates in mouse oocytes. *Reproduction*, 131(1), 53-61. doi:10.1530/rep.1.00878

- Levi-Setti, P. E., Borini, A., Patrizio, P., Bolli, S., Vigiliano, V., De Luca, R., & Scavarelli, G. (2016). ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005-2013). *J Assist Reprod Genet*, 33(1), 123-128. doi:10.1007/s10815-015-0629-5
- Loren, A. W., Mangu, P. B., Beck, L. N., Brennan, L., Magdalinski, A. J., Partridge, A. H., . . . Oktay, K. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31(19), 2500-2510. doi:10.1200/jco.2013.49.2678
- Maheshwari, A., Raja, E. A., & Bhattacharya, S. (2016). Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*, 106(7), 1703-1708. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.047
- Mascarenhas, M., Mehlawat, H., Kirubakaran, R., Bhandari, H., & Choudhary, M. (2021). Live birth and perinatal outcomes using cryopreserved oocytes: an analysis of the Human Fertilisation and Embryology Authority database from 2000 to 2016 using three clinical models. *Hum Reprod*, 36(5), 1416-1426. doi:10.1093/humrep/deaa343
- Mature oocyte cryopreservation: a guideline. (2013). *Fertil Steril*, 99(1), 37-43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
- Mazur, P. (1963). KINETICS OF WATER LOSS FROM CELLS AT SUBZERO TEMPERATURES AND THE LIKELIHOOD OF INTRACELLULAR FREEZING. *J Gen Physiol*, 47(2), 347-369. doi:10.1085/jgp.47.2.347
- Mazur, P., & Seki, S. (2011). Survival of mouse oocytes after being cooled in a vitrification solution to -196°C at 95° to 70,000°C/min and warmed at 610° to 118,000°C/min: A new paradigm for cryopreservation by vitrification. *Cryobiology*, 62(1), 1-7. doi:10.1016/j.cryobiol.2010.10.159
- Meryman, H. T. (1971). Cryoprotective agents. *Cryobiology*, 8(2), 173-183. doi:10.1016/0011-2240(71)90024-1
- Montag, M., & van der Ven, H. (2008). Symposium: innovative techniques in human embryo viability assessment. Oocyte assessment and embryo viability prediction: birefringence imaging. *Reprod Biomed Online*, 17(4), 454-460. doi:10.1016/s1472-6483(10)60231-3
- Morgan, S., Anderson, R. A., Gourley, C., Wallace, W. H., & Spears, N. (2012). How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*, 18(5), 525-535. doi:10.1093/humupd/dms022
- Morris, J. K., Mutton, D. E., & Alberman, E. (2002). Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen*, 9(1), 2-6. doi:10.1136/jms.9.1.2

- Nagy, Z. P., Shapiro, D., & Chang, C. C. (2020). Vitricification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*, 113(2), 241-247. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.009
- Noyes, N., Porcu, E., & Borini, A. (2009). Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*, 18(6), 769-776. doi:10.1016/s1472-6483(10)60025-9
- Oktay, K., Cil, A. P., & Bang, H. (2006). Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 86(1), 70-80. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.017
- Parmegiani, L., Cognigni, G. E., & Filicori, M. (2009). Ultra-violet sterilization of liquid nitrogen prior to vitricification. *Hum Reprod*, 24(11), 2969. doi:10.1093/humrep/dep329
- Polge, C., Smith, A. U., & Parkes, A. S. (1949). Revival of spermatozoa after vitricification and dehydration at low temperatures. *Nature*, 164(4172), 666. doi:10.1038/164666a0
- Rienzi, L., Cimadomo, D., Maggiulli, R., Vaiarelli, A., Dusi, L., Buffo, L., . . . Ubaldi, F. M. (2020). Definition of a clinical strategy to enhance the efficacy, efficiency and safety of egg donation cycles with imported vitricified oocytes. *Hum Reprod*, 35(4), 785-795. doi:10.1093/humrep/deaa009
- Rienzi, L., Gracia, C., Maggiulli, R., LaBarbera, A. R., Kaser, D. J., Ubaldi, F. M., . . . Racowsky, C. (2017). Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitricification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*, 23(2), 139-155. doi:10.1093/humupd/dmw038
- Rienzi, L., Romano, S., Albricci, L., Maggiulli, R., Capalbo, A., Baroni, E., . . . Ubaldi, F. (2010). Embryo development of fresh 'versus' vitricified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*, 25(1), 66-73. doi:10.1093/humrep/dep346
- Smith, G. D., Serafini, P. C., Fioravanti, J., Yadid, I., Coslovsky, M., Hassun, P., . . . Motta, E. L. (2010). Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitricification. *Fertil Steril*, 94(6), 2088-2095. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.12.065
- Stearns, V., Schneider, B., Henry, N. L., Hayes, D. F., & Flockhart, D. A. (2006). Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer*, 6(11), 886-893. doi:10.1038/nrc1992
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660

- Takahashi, K., Mukaida, T., Goto, T., & Oka, C. (2005). Perinatal outcome of blastocyst transfer with vitrification using cryoloop: a 4-year follow-up study. *Fertil Steril*, 84(1), 88-92. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.051
- Tamura, A. N., Huang, T. T. F., & Marikawa, Y. (2013). Impact of Vitrification on the Meiotic Spindle and Components of the Microtubule-Organizing Center in Mouse Mature Oocytes1. *Biology of Reproduction*, 89(5). doi:10.1095/biolreprod.113.108167
- Vajta, G., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (2015). Open versus closed systems for vitrification of human oocytes and embryos. *Reprod Biomed Online*, 30(4), 325-333. doi:10.1016/j.rbmo.2014.12.012
- Verheijen, M., Lienhard, M., Schrooders, Y., Clayton, O., Nudischer, R., Boerno, S., . . . Caiment, F. (2019). DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro. *Sci Rep*, 9(1), 4641. doi:10.1038/s41598-019-40660-0
- Vincent, C., Pickering, S. J., & Johnson, M. H. (1990). The hardening effect of dimethylsulphoxide on the mouse zona pellucida requires the presence of an oocyte and is associated with a reduction in the number of cortical granules present. *J Reprod Fertil*, 89(1), 253-259. doi:10.1530/jrf.0.0890253
- Waddington, C. H. (2012). The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*, 41(1), 10-13. doi:10.1093/ije/dyr184
- Wilmut, I. (1972). The effect of cooling rate, warming rate, cryoprotective agent and stage of development on survival of mouse embryos during freezing and thawing. *Life Sci II*, 11(22), 1071-1079. doi:10.1016/0024-3205(72)90215-9



BÖLÜM 29

Gelişimsel Dişsel Anomaliler

İrem Budak¹ & Esra Öz²

¹ Arş.Gör., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0009-006-6696-1631

² Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-5160-7211

Gelişimsel Dişsel Anomaliler ve Genetik

Dişler, ektoderm, oral epitelyal ve altında bulunan mezenkimal dokular arasındaki karmaşık ve ilerleyici etkileşimlerden oluşan organlardır. Epitel ve mezenkim dokularının bozulması, normal odontogenezi belirgin şekilde değiştirerek dişlerde gelişimsel anomalilere yol açabilir. Farklılığın gerçekleştiği gelişim aşamasına bağlı olarak sayı, yapı, boyut ve/veya şekil anomalileri gibi çeşitli anomaliler ortaya çıkabilir (Jahanmoghadam, 2016).

MSH homeobox 1 (MSX1), MSH homeobox 2 (MSX2), Paired box 9 (PAX9), Axis inhibition protein 1 (AXIN1), Axis inhibition protein 2 (AXIN2), Glioma-associated Oncogene Homolog 1 (GLI1), Glioma-associated Oncogene Homolog 2 (GLI2), Glioma-associated Oncogene Homolog 3 (GLI3), Runt-related transcription factor 2 (RUNX2); diş gelişiminde rol oynayan bazı önemli genlerdir (Barlak ve Seymen, 2013).

PAX9 ekspresyonu tomurcuk aşamasında muhtemel diş mezenkimi ile sınırlı olup ilerde diş oluşum bölgelerini işaretler. PAX9 eksikliği olan embriyolarda odontogenezis tomurcuk aşamasında durur. PAX9 ve MSX1 genlerinde baskın olarak kalıtılan mutasyonlar da insanlarda çoğunlukla arka dişleri içeren eksik dişlerin nedenleri olarak tanımlanır. İnsan PAX9 mutasyonu çoğu daimi azı dişinin agenezisine neden olur ve PAX9 geninin tamamının silinmesi tüm süt ve daimi molar dişlerin agenezisine neden olur. MSX1 mutasyonları, 2. küçük ve 3. büyük azı dişlerin agenezisi ve dişlerin sayısında eksiklikler ile ilişkilidir. MSX1, MSX2 çift mutantlarında diş gelişimi kalınlaşma aşamasında durur (Miletich ve Sharpe, 2003).

GLI3 mutantları belirgin bir diş anomalisi göstermezken; GLI2 ve GLI3 mutantlarında hem azı hem de kesici dişlerin gelişimi ilkel tomurcuk aşamasında durur ve GLI2 mutantlarının fenotipini anımsatan tek, kaynaşmış kesici diş germeleri görülür (Miletich ve Sharpe, 2003).

RUNX2'nin, mezenkimden ekprese olan, epitelyal-mezenkimal etkileşimleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olduğu belirtilmektedir (Barlak ve Seymen, 2013). İnsanlarda RUNX2'nin heterozigot kaybı, kalıcı dişlenme ile birlikte gelişen süpernümerer dişlerle ilişkili geniş iskeletsel kusurlar ile karakterize bir sendrom olan Kleidokraniyal Displaziye neden olur (Miletich ve Sharpe, 2003).

AXIN2 genindeki anlamsız mutasyonun, MSX1 ve PAX9 mutasyonları için tanımlanandan çok daha şiddetli bir fenotiple ailesel oligodontiye neden olduğu bildirilmiştir. AXIN2'deki mutasyonlar, çok sayıda daimi büyük ve küçük azı, alt kesici ve üst yan kesici dişlerin eksikliğine yol açar. Buna karşın üst orta kesici

dişler her zaman mevcuttur. Dişlerin yapısal anomalilerinden olan Amelogenesis İmpfekta genetik etkenlere bağlı oluşan anomalilere gösterilebilecek önemli bir örnektir (Matalova vd., 2008).

Sayı Anomalileri

1. Hipodonti

Hipodonti, 3. büyük azı dişler hariç olmak üzere bir veya daha fazla dişin gelişimsel eksikliğini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. En yaygın gelişimsel dişsel anomalidir ve klinik olarak yönetilmesi zor olabilmektedir. En sık daimi üst yan kesici, üst ve alt 2. küçük azı dişlerde görülür. Süt dişlenme döneminde çok nadirdir. Kadınlarda prevalansının erkeklere göre 1.37 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Polder vd., 2004).

Hipodonti, eksik penetrans ve değişken ifade ile otozomal dominant bir özellik olarak kalıtılabilir, ancak otozomal resesif, cinsiyete bağlı ve poligenik veya multifaktöriyel kalıtım modelleri de muhtemel rol oynamaktadır. Otozomal dominant hipodontinin MSX1 ve PAX9 transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. PAX9 mutasyonu olan hastalarda başka bir konjenital defekt bulunmazken, MSX1 mutasyonu olan hastalar yarık damaktan etkilenebilir. MSX1 ve PAX9, epitelyal-mezenkimal sinyale aracılık ettikleri erken diş mezenkiminde merkezi işlevlere sahiptir. Wnt sinyalizasyonunun bir inhibitörü olan AXIN2'deki mutasyonlar ise sadece kalıcı dişleri etkileyen oligodontiye neden olur (Koch ve Poulsen, 2009).

Tanımlanan hipodonti genlerinin çoğu, dişlerin yanı sıra diğer birkaç organı etkileyen sendromlarla ilişkilidir. Benzer mekanizmaların ve aynı genlerin tüm organların gelişimini düzenlediği gerçeği göz önüne alındığında, farklı organların gelişiminin bir gendeki mutasyonlar tarafından bozulması şaşırtıcı değildir. Rieger sendromundaki etken gen, diş epiteline çok erken dönemde ifade edilen bir transkripsiyon faktörü olan paired like homeodomain transcription factor 2 (PITX2)'dir (Koch ve Poulsen, 2009).

PAX9 mutasyonuna sahip tek yumurta ikizlerinde eksik dişlerin benzer ancak özdeş olmayan bir şekilde görülmesi, çevresel, heterojenik veya epigenetik faktörler gibi diğer faktörlerin, ikizlerde ve daha uzak akrabalarda gözlenen hipodonti varyasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Das vd., 2003).

Hipodonti ayrıca Van der Woude Sendromu, İnkontinentia Pigmenti, Urbach-Wiethe (Lipoid proteinosis, Hyalinosis Cutis et Mucosae), Mandibulo-

okülo-fasiyal Dissefali, Rieger Sendromu, Kondroektodermal Displazi, Kranio-sinostoz Sendromu, Oro-fasiyal Dijital Sendrom, Williams Sendromu gibi birçok sistemik durum ile birlikte de görülebilmektedir (Soxman vd., 2019).

2. Hiperdonti

Hiperdonti veya süpernümerer dişler, normal sayıya ek olarak oluşan dişleri ifade eder. Bir sendromla ilişkili olabileceği gibi sendromik olmayan bireylerde de görülebirlirler. Etiyolojisi ile ilgili olarak atavizm (evrimsel geri dönüş), diş germinin ikiliği, dental laminanın hiperaktivitesi, genetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Dental laminanın lokalize ve bağımsız hiperaktivitesi, günümüzde süpernümerer dişlerin gelişimi için en yaygın kabul gören nedenlerden biridir (Mossaz vd., 2014).

Süpernümerer dişlerin prevalansı %0.1-3.8 arasında değişmektedir ve daimi dişlenme döneminde daha yaygındır. Süt dişlenme döneminde süpernümerer dişlerin prevalansının düşük olmasının nedeni, genellikle ebeveynler tarafından gözden kaçırılması, sıklıkla normal şekle sahip olması, normal sürmesi ve normal dizilimde görünmesidir. Süt dişlerinde belirgin bir cinsiyet dağılımı olmamasına rağmen, daimi dişlenme dönemindeki erkekler kadınlardan yaklaşık olarak iki kat daha fazla etkilenir (Parolia vd., 2011).

Süpernümerer dişler şekil ve konumlarına göre sınıflandırılır. Tamamlayıcı dişler normal şekil ve boyutta iken, rudimenter dişler daha küçük boyutta ve anormal şekildedir. Rudimenter dişler ayrıca peg şekilli/konik, bir ya da daha fazla kasp ile ön bölgede fıçı şekilli/tüberküllü ve küçük ya da büyük azı benzeri şekilli/molariform olarak sınıflandırılır (Soxman vd., 2019).

Üst çene ön bölgedeki süpernümerer dişler, diş sürmesinin engellenmesi, dişte yer değiştirme veya rotasyon, anormal diastema, fazla diş görüntüsü ve kistik oluşum gibi problemlere neden olabilir. Ayrıca, çapraşıklık, gingivitis, komşu dişte vitalite kaybı, kök rezorpsiyonu, diş çürüğü, implant ve greft yerleştirilmesine engel olma gibi problemler hem ön hem arka bölgede görülebilmektedir (Parolia vd., 2011).

Süpernümerer dişler yarık dudak ve damak, Kleidokraniyal Disostoz, Gardner Sendromu gibi gelişimsel bozukluklarla ve daha az yaygın olarak Ehlers-Danlos Sendromu, Fabry Anderson Sendromu, Kondroektodermal Displazi, İnkontinentia Pigmenti ve Triko-rino-falangeal Sendromla güçlü bir ilişki gösterir (Parolia vd., 2011).

3. Oligodonti

Oligodonti, altı veya daha fazla dişin (3. Büyük azı dişler hariç) gelişimsel eksikliğini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tüm dişlerin eksik olduğu durum ise anadonti olarak tanımlanır. Oligodontinin altında yatan moleküler patoloji karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da mutasyonunun oligodontiye neden olduğu üç ana sinyal yolu vardır: WNT/ β -katenin, EDA/NF- κ B ve TGF- β /BMP. Mutant ligandlar, reseptörler ve sinyali ileten diğer bileşenlerin neden olduğu anormal sinyalizasyonun oligodontiye neden olduğu gösterilmiştir (Lee vd., 2022).

2011 yılında Bergendal, sendromik olmayan izole oligodontisi olan 93 İsveçli probandda MSX1, PAX9, AXIN2, Ectodysplasin A (EDA) ve EDA receptor (EDAR) genlerinde ve yeni aday gen EDARADD'de (EDAR-associated death domain), aşağı akış sinyalleme aracısında mutasyon varlığını araştırmıştır. Bir erkek proband EDARADD'de yeni bir heterozigot missense mutasyondan etkilenmiş ve bu durum herhangi bir ektodermal semptom olmaksızın altı eksik diş (üç molar ve üç premolar) ile sonuçlanmıştır. Bu rapor, mutasyonun izole oligodonti ile ilişkili olduğu EDARADD adlı EDA sinyal yolağına yeni bir üye eklemektedir (Bergendal vd., 2011).

Oligodonti, dudak/damak yarığı, Ektodermal Displazi, Odonto-onycho-dermal Displazi (OOD), Ellis-van Creveld Sendromu, Axenfeld-Rieger Sendromu, Witkop Sendromu, Blefarokilodontik Sendrom, Okülofasiyokardiyodental Sendrom, Down Sendromu, Van Der Woude's Sendromu, Hallermann-Streiff Sendromu, Carpenter Sendromu ve Kabuki Sendromu ile birlikte görülebilir (Castilho vd., 2023).

Boyut Anomalileri

1. Makrodonti

Makrodonti (megadonti, megalodonti), normalden daha büyük boyuttaki dişleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Makrodonti, generalize makrodonti, göreceli generalize makrodonti ve izole makrodonti olarak sınıflandırılır (Canoglu vd., 2012). Makrodontinin altında yatan patogenetik mekanizma hala tam olarak bilinmemekte ancak dişlerin gelişimi sırasında fenotipik bir çevresel bozukluğun sonucu olduğu düşünülmektedir (Soxman vd., 2019).

Makrodont daimi dişlerin prevalansı %0.03-1.9 olup erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha yüksektir. Makrodonti genellikle insüline dirençli diyabet, Oto-

dental Sendrom, Fasiyal Hemihiperplazi, KBG (Konstitüsyonel Büyüme Gecikmesi) Sendromu, Ekman-Westborg-Julin sendromu ve 47, XYY Sendromu gibi sistemik bozukluklar veya sendromlarla ilişkilidir (Canoglu vd., 2012).

Makrodont dişler, boyutlarına ve morfolojilerine bağlı olarak endodontik, protetik, cerrahi ve/veya ortodontik tedavi gerektirebilecek çeşitli fonksiyonel ve estetik sorunlar yaratabilirler. Makrodontinin tedavi seçenekleri arasında diş çekimi, ortodontik ve implant tedavileri yer almaktadır (Soxman vd., 2019, Canoglu vd., 2012).

2. Mikrodonti

Mikrodonti anormal derecede küçük dişleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Literatürdeki çalışmalar hipodonti ve mikrodontinin birlikte görülebildiğini ve benzer bir genetik yapıyı paylaştığını göstermektedir (Herrmann vd., 2022; Keene 1964; Brook 1984). Eksik veya sürnünerer dişlere komşu dişlerin bazen anormal gelişim ve değişmiş bir morfolojide olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar hipodonti ve sürnünerer dişlerin nedenleri ile diş boyutu ve şeklinin belirleyicileri arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir, ancak bu etkinin dentisyon boyunca tutarlı bir şekilde ortaya çıkıp çıkmadığı ve bazı dişlerin veya diş boyutlarının diğerlerinden daha fazla etkilenip etkilenmediği hala belirsizdir (Brook 1984).

Daimi dişlenme döneminde mikrodonti görülme sıklığı %2.5 iken, süt dişlenme döneminde <%1'dir. Mikrodonti, generalize, göreceli generalize ve tek diş mikrodontisi olarak sınıflandırılır. Gerçek generalize mikrodonti nadirdir ve diş gelişimi sırasında radyoterapi veya kemoterapi tedavisi gören çocuk hastalarda, dudak damak yarığı vakalarında, hipofiz cüceliğinde ve Fanconi Anemisinde görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Gorlin-Chaudhry-Moss Sendromu, Williams Sendromu, Ullrich-Turner Sendromu, Rothmund-Thomson Sendromu, Kromozom 13, Hallermann- Streiff, Oro-Fasiyal Dijital Sendrom (Tip 3), Hemifasiyal Mikrozomi ve Tricho-rhino-phalangeal Sendrom gibi çeşitli sendromlarla da ilişkili olabilmektedir (Tahmassebi vd., 2003). Lateral kesici dişlerin mikrodontisi pegşekilli veya kama lateral olarak da adlandırılabilir. Meziyodistal genişlik daha küçüktür, insizal kenara doğru daralır ve genellikle bir nokta ile sonlanır (28).

Mikrodont lateral kesici dişlerin genel maloklüzyon üzerine etkileri üst labial segmentte boşluk, Sınıf II bukkal segment ilişkisine eğilim, orta hattın kayması, azaltılmış overjettir (Khan vd., 2014).

Tedavi seçenekleri mikrodontinin derecesine ve hastanın tedaviden beklentisine göre değişebilir. Hafif mikrodonti durumunda; tedavi gereksinimi yoktur ya

da ortodontik tedavi yapılır. Önemli ölçüde mikrodonti durumunda; tedavi gereksinimi yoktur, ortodontik ve restoratif tedavi, rezin kompozit, veneer, kronlar, çekim ve ortodontik tedavi ile boşluk kapatma, çekim ve protetik tedavi uygulanır (Khan vd., 2014).

Şekil Anomalileri

1. Geminasyon

Geminasyon, bir diş germinin bölünme girişiminden kaynaklanan bir dişsel anomali. Sonuç olarak, bifid kronlu, tek köklü ve tek kök kanallı büyük bir diş ortaya çıkar. Klinik olarak, etkilenen diş tek olarak sayılırsa arktaki diş sayısı normaldir. Bu tanıyı koymak için hem klinik hem de radyografik muayene gereklidir (Soxman vd., 2019). ‘Çift diş’, ‘ikiz diş’, ‘birleşik dişler’ veya ‘kaynaşık dişler’ terimleri, geminasyon ve füzyonu tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Geminasyon sıklıkla üst çene ön bölgede görülürken prevalansı süt dişlenme döneminde (%0.5) daimi dişlenme dönemine (%0.1) göre daha sıktır (Duncan ve Helpin, 1987).

Geminasyonlu dişlerin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, beslenme yetersizliği, endokrin etkiler, enfeksiyöz/inflamatuvar süreç, aşırı ilaç kullanımı, konjenital hastalıklar; lokal travma ve iyonize radyasyon etken faktörler arasında sayılmaktadır (Santos vd., 2009). Klinik olarak, ön bölgede meydana gelen geminasyon diş dizilimi, dişler arası boşluk ve ark asimetrisi ile ilgili estetik bozuluklara neden olur. Yüzeydeki derin olukların varlığı plak birikimini kolaylaştırarak çürük ve periodontal problemlere yatkınlık oluşturur. Ayrıca komşu dişin sürmesine de engel olabilir (Bansal vd., 2012).

Süt dişlerinde geminasyon çapraşıklığa, diastemaların artmasına neden olabilir ve ayrıca ardından gelecek olan daimi dişte sürme gecikmesine veya dişin ek-topik sürmesine neden olabilir. Bu nedenle, daimi dişlerin sürmesini izlemek için erken teşhis önemlidir ve daimi dişin zamanında sürmesine izin vermek için çekim gerekli olabilir (Soxman vd., 2019). Kaynaşık dişler multidisipliner yönetim gerektiren fonksiyonel, ortodontik, endodontik ve estetik problemlere yol açabilir. Kaynaşmış dişlerin neden olduğu klinik sorunların tedavisi için farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır. Bu tedavi seçenekleri, anormalliklerin tipi, bağlantı bölgesinin konumu, kök gelişimi, hastanın yaşı ve uyumu, pulpa odası ve kanal morfolojisi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Endodontik tedavi, kompozit restorasyon, protetik tedavi, ortodontik tedavi, dişin çekimi ve protetik tedavi hastaya bağlı olarak seçilebilecek yaklaşımlardandır (Sammartino vd., 2014).

2. Füzyon

Füzyon, diş sert dokusunun gelişimsel anomalisi olup gelişmekte olan iki diş germinin birleşerek büyük bir diş yapısı oluşturması olarak tanımlanır. Kaynaşık dişler, birleşme sırasındaki diş gelişim aşamasına bağlı olarak ayrı pulpa odası ve kök kanalları içerebilir veya paylaşabilir (Brook ve Winter, 1970).

Füzyonun etiyojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Filogenetik teori, dikotomi teorisi, hiperaktif dental laminaya bağlı oluşum, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu, diş tomurcuğu farklılaşması sırasında lokal metabolik girişim, travmatik veya enflamatuvar nedenler ve yer eksikliği gibi birçok teori öne sürülmüştür (Liu 1995).

Füzyon süt dentisyonda (%0.5) daimi dentisyona (%0.1) göre daha yaygın görülür. Prevalansı ön bölgede arka bölgeye göre daha fazladır (Duncan ve Helpin, 1987). Süt dişlenme döneminde en sık etkilenen dişler alt lateral kesici ve kanin dişler veya alt santral ve lateral kesici dişlerdir. Süt dişlenme dönemindeki füzyon, ardından gelecek olan daimi dişin agenezisine veya geç sürmesine neden olur. Süt dentisyonda füzyon, peg şekilli (mikrodont) daimi diş ile de ilişkilendirilmiştir (Yuen 1987).

Kaynaşık dişler anormal bir morfoloji ve aşırı genişlik göstererek çapraşıklık, orta hat kayması ve maloklüzyona neden olabilir. Bu dişler çürük ve periodontal hastalığa yatkındır. Kaynaşmış daimi dişlerin tedavisi büyük ölçüde değişiklik gösterir, bu farklılık ve kaynaşmanın yeri ve boyutuna bağlıdır. Kronun yeniden şekillendirilmesi, hemiseksiyon ve restorasyon, kronun kaplanması, çekim ve protetik tedavi veya kaynaşmış dişlerin tedavi edilmeden takip edilmesi bazı tedavi seçenekleri arasındadır (Tuna vd., 2009).

3. Dens İnvajinatus (Dens in Dente)

Dens invaginatus, kalsifikasyon tamamlanmadan önce mine organının dental papilla içine doğru invajinasyon gösterdiği gelişimsel dişsel anomalidir. İnvajinasyon kromda başlar ve köke kadar uzanabilir. Minenin dentine doğru katlanması sonucu mine yüzeyinin altında bir organik madde cebi oluşturur. Bu lezyonlar klinik açıdan önemlidir çünkü ağız boşluğundan gelen bakteriler bu malformasyonlar içinde tutunabilir ve yayılabilir, bu da çürük gelişimine ve pulpa nekrozuna yol açabilir (Gallacher vd., 2016).

Dens invaginatus için en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi 1957 yılında Oehlers tarafından önerilmiş ve invajinasyonun radyografik boyutuna göre 3 ana tipe sınıflandırılmıştır (Oehlers, 1957). Tip I: İnvajinasyon minimaldir, dişin kromuyla sınırlı kalır ve mine-sement sınırının ötesine uzanmamıştır. Tip II: İnvajinasyon mine ile kaplıdır ve pulpa odasına uzanır, ancak periodontal ligamente

açılma olmadan kök kanalı içerisinde kalır. Tip IIIa: Bu tam bir invajinasyondur ve kök boyunca uzanır. Dişin lateralindeki ikinci bir foramen aracılığıyla periodontal ligament ile iletişim kurar. Genellikle pulpa dokusunun kendisi tutulmaz, ancak önemli bir anatomik malformasyona neden olur. Tip IIIb: Bu tam invajinasyon kök boyunca uzanır ve apikal foramende periodontal ligament ile iletişim kurar. Yine, sıklıkla pulpal anatomide doğrudan bir tutulum olmaz ancak lezyon dişin dental anatomisinde önemli bir bozulmaya neden olur (Gallacher vd., 2016).

Klinik olarak invajinatuslu bir diş, ön dişlerin palatal yüzeylerinde derin bir çukur veya fissür, insizal çentiklenme veya belirgin bir singulum gösterebilir. Ancak dens invajinatus tanısı için radyografik inceleme gereklidir. Periapikal röntgende, diş yüzeyindeki açıklıkta dar bir daralma ile minenin dentin içerisine armut şeklinde bir invajinasyon olarak görünür. Minenin katlanması, dişi çevreleyen yapıdan daha radyoopaktır ve bu nedenle kolayca tanımlanabilir. Nadiren, invajinasyon genişleyebilir ve dişin normal oluşumunu bozarak anomalisi olan bir dişe neden olabilir. Bu, dens invajinatusun en şiddetli tipidir ve bu vakalar için dilate odontom terimi kullanılır (Cuković-Bagić vd., 2010).

Nadir görülen radiküler dens invajinatusun kök yüzeyi boyunca uzanan mine oluşumuyla birlikte Hertwig kök kılıfının katlanmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir. Radyografik olarak dişler genişlemiş bir köke sahip gibi görünür (Payne ve Craig, 1990). Dens invaginatus görülme sıklığının %0.3-10 arasında değiştiği bildirilmiştir. Dens invajinatusun en çok etkilenen dişler lateral kesici dişler olup, bunu üst santral kesici ve daha nadiren küçük azı ve kanin dişler takip etmektedir (Hamasha ve Alomari, 2004). Alt çenedeki dişlerde görülmesi nadirdir. Süt dişlerinde de nadiren görüldüğü rapor edilmiştir (Barbosa Brandão vd., 2017).

Derin palatal invajinasyonları olan dişler, çürük lezyonu oluşmadan önce sızdırmaz bir materyal ile örtülenmeli ve düzenli olarak takip edilmelidir. İnvajinasyona giriş tespit edilemiyorsa, klinik ve radyografik olarak herhangi bir patoloji belirtisi görülmiyorsa tedavi endikasyonu yoktur, ancak düzenli takip önerilir. Daha komplike durumlarda kök kanal tedavisi, cerrahi tedavi ve çekim uygulanabilecek tedavi seçenekleri arasındadır (Hülsmann, 1997).

4. Taurodontizm

Taurodontizm, pulpal tabanın apikale doğru yer değiştirmesi ve köklerin çattanması ile çok köklü bir diş gövdesinin ve pulpa odasının genişlemesidir. Bu terim, etkilenen dişin morfolojik olarak boğaların dişlerine benzemesi nedeniyle Latince tauro (boğa) ve Yunanca dont (diş) kelimelerinden türetilmiştir (Keith,

1913). Etiyolojisiinde Hertwig epitelyal kök kılıfının invajinasyonundaki başarısızlık veya gecikmenin etkili olabileceği öne sürülmüştür. Daimi dişlenmede görülme sıklığı %6-10 iken; süt dişlenme döneminde nadiren görülmektedir (Tahmassebi vd., 2003).

1928 yılında Shaw, pulpa odasının tabanının göreceli yer değiştirmesine dayanarak bu durumun alt tiplerini hipotaurodontizm, mezotaurodontizm ve hipertaurodontizm olarak sınıflandırmıştır (Shaw, 1928). 1978 yılında Shifman ve Chanannel, taurodontizmin varlığını veya yokluğunu belirlemek için kriterler önermiştir (Shifman ve Chanannel, 1978). Pulpa odasının genişleyerek kökün içerisini tamamen doldurduğu ve geniş bir apikal foramen ile sonlanan dişler ise piramidal diş olarak sınıflamaya eklenmiştir (Kurnaz ve Kiraz, 2021).

Taurodontizmde pulpa tavanı dişin kronuna uzanmadığı için rutin restoratif tedavileri etkilemez. Pulpanın olağandışı morfolojisi ve ekstra kanal varlığı, vital pulpa tedavilerini veya endodontik tedaviyi komplike hale getirebilir. Kanalların yerini belirlemeyi, enstrümantasyonu ve obturasyonu kolaylaştırmak için büyüme yapılması önerilir. Azalan kök yüzey alanı nedeniyle kök rezorpsiyonu ve ankrajin azalması ortodontik tedaviyi ve abutment diş olarak kullanımını olumsuz etkiler. Daha ince ve kısa kök apeksleri diş çekimini daha zor hale getirir (Soxman vd., 2019, Klein vd., 2017).

5. Dilaserasyon

Dilaserasyon, dişin gelişimi sırasında meydana gelen ve dişin kronu ile kökü arasındaki normal aksiyal ilişkiyi bozan bir malformasyonu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bir dişin kronunun köküyle doğrusal ilişkisinde bir açılma/sapma ya da keskin bir bükülme olarak tanımlanmaktadır (Topouzelis vd., 2010).

Dilaserasyonun etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve hala fikir birliği yoktur, ancak iki yaygın hipotez vardır. İlk ve daha kabul edilebilir olanı, süt dişinin aldığı mekanik travmanın gelişmekte olan ardıl daimi dişte dilaserasyona neden olduğunu savunmaktadır (Topouzelis vd., 2010; Smith ve Winter, 1981). İkincisi ise, travmatik yaralanmanın net bir belirtisinin olmadığı durumlarda idiyopatik gelişimsel bozuklukların olası etiyojik faktörler olduğunu savunmaktadır (Smith ve Winter, 1981; Chadwick ve Millett, 1995).

Dilaserasyonun tanısı için radyografik inceleme gereklidir. Dilaserasyon dişin uzunluğu boyunca herhangi bir yerde, yani kron, mine- sement birleşimi, kök boyunca veya kök apeksinde meydana gelebilir. Bazı yazarlar kökün mezial veya

distal eğimi olduğunda ve açı diş veya kök eksenine göre eşit ya da 90°'yi aştığında bir diş dilaserasyonlu olarak kabul etmektedir (Hamasha vd., 2002). Diğerleri ise dişin apikal sapmasının normal diş eksenine göre 20°'ye eşit ya da daha fazla olması durumunda dilaserasyon olduğunu savunmaktadır (Chohayeb, 1983).

Smith-Magenis Sendromu, Ehlers-Danlos Sendromunun hipermobilité tipi, Axenfeld-Rieger Sendromu, Kabuki Sendromu ve Konjenital İktiyozis gibi bazı sendromlar ve gelişimsel bozukluklar da kök dilaserasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Topouzelis vd., 2010).

Dilaserasyon gelişiminde rol oynayan diğer nedenler skar dokusu oluşumu, odontojenik enfeksiyonlar, mandibular kanal ve nazal fossa gibi anatomik yapıların etkisi gibi yerel faktörlerdir. Orotrakeal entübasyon ve laringoskopiden kaynaklanan mekanik travma da süt maksiller santral kesici dişlerin dilaserasyonuna neden olabilir. Ayrıca kist, tümör, odontojenik hamartoma/odontoma ve kökleri rezorbe olmayan ankiloz bir süt diş de daimi dişte dilaserasyon için etiyolojik faktör olabilir (Topouzelis vd., 2010).

Daimi bir dişte kron dilaserasyonu, gelişmekte olan dişlerdeki tüm travmatik yaralanmaların %3'ünü oluşturur ve öncül süt dişinin intrüzyonu veya avülsiyonu nedeniyle meydana gelmektedir. Genellikle üst veya alt santral kesici dişleri etkilemektedir (Andreasen ve Ravn, 1972). Kron dilaserasyonu olan dişlerin yaklaşık %50'si gömülü kalırken, geri kalanı normal konumda veya labiolingual yönde sürebilmektedir (Topouzelis vd., 2010; Andreasen ve Ravn, 1972). Kök dilaserasyonundan en sık etkilenen dişler alt 3. büyük azı dişler (%24.1) olup, onu üst 1. büyük azı (%15.3), üst 2. büyük azı (%11.4) ve üst 3. büyük azı dişler (%8.1) takip etmektedir (Malčić vd., 2006).

Dilasere daimi dişlerin tedavisinde, her ikisi de zaman alıcı olan iki farklı tedavi yaklaşımı vardır; Ortodontik traksiyon ile cerrahi ekspozür ya da çekim ve sabit köprü/implant yerleştirme ile protetik replasman (Smith ve Winter, 1981; Topouzelis vd., 2010). Kök kanal tedavisi gerektiren durumlarda kök dilaserasyonunun fark edilmesi çok önemlidir çünkü bu durumun teşhis edilememesi endodontik tedavi başarısızlıklarına neden olabilmektedir. Kök kanalı kurvatürünün korunamaması apikal foramenin yer değiştirmesi, perforasyon ve alet kırılması ile sonuçlanabilir. Bazı durumlarda dişin çekilmesi gerekebilir ancak dilasere köklerin çekim sırasında kırılma riski daha yüksektir (Tanaka vd., 2001).

6. Kama Lateral

Diş gelişiminin morfodiferansiasyon aşamasında bir aksaklık olması, kron şekil anomalileri ile sonuçlanır. Kromozomal anormaliler, mutasyonlar, çevresel etkenler ve travmatik yaralanmalar gibi faktörler de kron şekil anomalilerinden sorumlu olabilir. Bu anomali, tam olmayan penetrans ve özelliğin ifadesinde çeşitlilik ile otozomal dominant bir aktarım yoluyla ortaya çıkabilir (Berkowitz vd., 2012). Üst lateral kesici dişin ortalama meziyodistal genişliği 6.5 mm'dir ve genellikle santral kesici dişten meziyodistal olarak yaklaşık 2 mm daha dar ve serviko-insizal olarak da 2 mm daha kısadır. Ancak kök genellikle santral kesici diş kadar uzundur, hatta biraz daha uzun olabilir (Amin vd., 2011).

Üst lateral kesici dişler, 3. büyük azı dişler hariç ağızdaki diğer tüm dişlerden daha fazla şekil değişikliği gösterir. Eğer varyasyon fazlaysa, gelişimsel bir anomali olarak kabul edilir. Her gruptaki en distal diş, boyut açısından en büyük değişkenliği gösteren, doğuştan eksik olmaya en yatkın ve şekli sıklıkla anormal olan diştir. Sık rastlanan bir durum, üst lateral kesici dişlerin belirgin olmayan, sivri bir formda bulunmasıdır; bu tür dişler kama lateraller olarak adlandırılır. Kama şekilli lateral dişin çapı, servikal bölgeden insizal kenara doğru belirgin bir daralmaya sahiptir (Amin vd., 2011).

Kama lateral kesici dişlerin genel popülasyonda görülme oranı %2-5 arasında değişir ve kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla sıklık gösterir. Kama lateral dişler sağ veya sol tarafta, tek veya çift olarak bulunabilir. Kama lateral kesici dişler palatinal olarak yer değiştirmiş ve ektopik daimi üst kanin dişlerle ilişkili olabilir (Alvesalo ve Portin, 1969). Santral kesici dişin distal hareketi nedeniyle orta hat diasteması sıklıkla mevcuttur. Kama lateral kesici dişlerle ilişkili diğer anomaliler taurodontizm, rotasyonlu premolar dişler ve kanin dişlerin transpozisyonudur (Berkowitz vd., 2012).

Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar, eksik ve kama lateral kesici dişlerin aynı genetik özelliğin farklı bir ifadesi olabileceğini göstermiştir (Deshpande ve Macwan, 2023).

Tedavi seçenekleri arasında kompozit rezin restorasyon, veneerler, seramik kaplama, ortodontik tedavi yer almaktadır. Prognozu kötü olan ve diğer anomalilerle (Amelogenezis İmperfekta, Dens İnvajinatus vs.) birlikte görülen kama lateral dişlerin çekilmesi gerekebilmektedir. Bu durumda ortodontik tedavi, köprü protezler veya implant tedavisi uygulanabilmektedir (Kumar, 2011).

Durum Anomalileri

1. Gömülü Diş

Bir diş, fizyolojik sürme zamanını takip eden 2 yıldan daha uzun bir süre boyunca tamamen veya kısmen mukoza ve kemikle kaplı ise gömülü olarak kabul edilir (D Oleo-Aracena vd., 2017). Dişlerin gömülü kalması, bölgeden bölgeye ve dişten dişe değişmekle birlikte, klinik olarak yaygın görülen bir diş anomali-sidir. Üçüncü büyük azı dişler en yaygın gömülü dişlerdir ve bunu üst kanin ve alt küçük azı dişler takip eder (Alhammadi vd., 2018; Gecgelen ve Aksoy, 2011).

Gömülü dişlerin etiyolojisi genetik, lokal ve sistemik faktörlere bağlıdır. Lokal faktörler arasında arka yer darlığı, kök dilasasyonu, travma, ankiloze süt dişi varlığı, erken kaybedilen süt dişinin ardından dişlerin meziyalizasyonu, ek-topik diş germeleri, enflamatuvar/patolojik lezyonlar, sistemik faktörler arasında ise anemi, yetersiz/yanlış beslenme, raşitizm, D vitamini eksikliği, endokrin hastalıklar, sifiliz, radyasyon, tüberküloz yer almaktadır (Gecgelen ve Aksoy, 2011).

Gömülü dişler, anatomik yapıları yakınlıkları nedeniyle patolojilerin ve diğer komplikasyonların gelişimi gibi ciddi sorunlara neden olabilirler. Bu dişler, komşu dişlerde çürük lezyonları, rezorpsiyon, periodontal hastalık, komşu dişlerin kök yüzeyinde marjinal kemik kaybı, kist veya tümörlere neden olabilir (Sarica vd., 2019).

Panoramik radyografiler, gömülü dişlerin ve ilgili lezyonların değerlendirilmesinde birincil görüntüleme tekniği olarak kullanılmaktadır. Bu radyografilerden elde edilen bilgiler teşhis, sürme takibi ve tedavi sonuçları için yararlıdır; ancak bazen yeterli olmayabilir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT), gömülü dişin komşu diş, burun tabanı, maksiller sinüs ve mandibular kanal ile olan ilişkisini değerlendirme açısından geleneksel radyografilerden daha doğru bilgi sağlar (Alhammadi vd., 2018).

Gömülü dişin tedavi seçenekleri arasında çekim, ortodontik tedavi, protetik tedaviler ve diş asemptomatikse takibi yer almaktadır (Hartman ve Adlesic, 2021).

2. Ektopik Sürme

Ektopi, diş germinin anormal bir şekilde konumlanması olarak tanımlanır. Diş çene üzerinde yer alır ama diş kavşından uzakta sürmektedir. Ektopik sürme en sık daimi üst büyük azı ve kanin dişlerde görülür; onu alt 2. küçük azı, kanin ve üst lateral dişler takip eder (Bjerklin vd., 1993).

Daimi üst 1. büyük azı dişin ektopik erüpsiyonu lokalize bir erüpsiyon bozukluğudur. Meziyoanguler bir yolla sürerek üst 2. süt azı dişin kronunun distalinde sıkışır ve bu dişin distal kökünde atipik rezorpsiyona neden olur. Bu durum ge-

nellikle 5-7 yaş arasında 1. büyük azı dişinin sürmesinden önce rutin bir radyografide fark edilir. Vakaların yaklaşık %14'ünde süt 2. azı dişinde pulpa ekspozu meydana gelir (Barberia-Leache vd., 2005).

Etiyolojisi multifaktöriyeldir ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Sürme öncesinde, daimi üst 1. büyük azı dişinin germi aşı, geriye ve dışa doğru yönelmiştir. Sürme sırasında ise daha dikey bir eğilim gösterirler. Yönelimde değişiklik olmazsa, komşu süt 2. azı dişin distobukkalinin altında sıkışma meydana gelir. Ortalama boyuttan daha büyük daimi 1. büyük azı dişlerin ve yetersiz ark uzunluğuna sahip bir üst çenenin bu anomaliye neden olabileceği öne sürölmüş-tür (Barberia-Leache vd., 2005).

Daimi üst 1. büyük azı dişin ektopik sürme prevalansı %0.75-6 arasında değişmektedir (Kimmel vd., 1982). Şiddetli ve çok şiddetli ektopik erüpsiyonun üst çenede alt çeneye göre daha yaygın olduğu, orta dereceli ektopik erüpsiyonun ise alt çenede daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Güven, 2018).

Daimi 1. büyük azı dişin ektopik erüpsiyonu, geri dönüşömlü ve geri dönüşömsüz olmak üzere iki farklı tipte sınıflandırılmıştır. Geri dönüşömlü ektopik erüpsiyonda daimi diş kendiliğinden yönünü düzeltip normal pozisyonunda sürerken; geri dönüşömsüz ektopik erüpsiyonda daimi diş tedavi edilmeden normal pozisyonuna gelemmez ve süt azı dişinin distalinde takılı kalır (Barberia-Leache vd., 2005).

Tedavisinde süt 2. azı dişin erken kaybını önlemek ve daimi 1. büyük azı diş dikleştirmek amaçlanmaktadır. Bu amaçla uygulanan tedavi seçenekleri; ortodontik tedavi, frezle süt azı dişin möllenmesi, aparey kullanımı ve şiddetli vakalarda süt azı dişin çekimi şeklindedir (Soxman vd., 2019).

3. Transpozisyon

İki daimi dişin yer değiştirmesiyle ortaya çıkan ve ektopik sürmenin en şiddetli tipine örnek olan dişsel anomalidir. Sıklıkla üst kanin ve 1. küçük azı dişler arasında görülür. Daimi lateral kesici dişlerin normalden küçük veya eksik olması, persiste süt kanin, santral kesici ve kanin dişlerin gömölü kalması ve komşu dişlerde belirgin rotasyon eşlik eden diğer anomalilerdir. Transpozisyon kadınlarda daha yaygın, genellikle tek taraflı ve arkın sol tarafındadır (Shapira ve Kuf-tinec, 2001).

Transpozisyon, tam ve tam olmayan transpozisyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tam transpozisyonunda, ilgili dişlerin hem kron hem de kökleri transpoze olmuştur ve paralel konumdadır. Tam olmayan (eksik, parsiyel) transpozisyonunda ise, kök apeksleri normal pozisyonunda kalırken kronlar transpoze olabilir ya da

kök apeksleri transpoze olurken kronlar normal pozisyonunda kalabilir (Shapira ve Kuftinec, 2001).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik etkenler, ilgili dişlerin gelişmekte olan dental laminalarının pozisyonundaki değişim ve persiste süt kanin dişlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (Laptook ve Silling, 1983).

Transpoze dişlerin tedavi seçenekleri arasında, ortodontik tedavi ile arkta uygun konuma getirilmesi, sürdükten sonra yeniden şekillendirilmesi veya dişin çekilmesi gösterilmektedir (Soxman vd., 2019).

4. Transmigrasyon

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, foliküler kistler, odontomalar, sünnümerer dişler, süt kanin dişlerin erken çekilmesi ve derin kapanışlı sınıf II maloklüzyon gibi bazı patolojik süreçlerin transmigrasyon nedenleri olabileceği düşünülmektedir (Azeem vd., 2019).

Transmigrasyon tipik olarak alt kanin dişleri etkiler nadiren üst kanin dişlerde de görülür. Transmigrate kanin dişler genellikle gömülü ve asemptomatik kalır veya ektopik olarak orta hatta ya da arkın karşı tarafında sürebilirler (Kuftinec vd., 1995). Transmigrate dişler, komşu oldukları dişlerin köklerine basınç uygulayarak dişlerin rezorpsiyonuna, komşu dişlerin devrilmesine ve nevralkjik semptomlara neden olabilir (Costello vd., 1996). Alt kanin diş transmigrasyonu %0.18-0.55 oranında görülmektedir (Aydın vd., 2004). Kadınlarda transmigrate kanin diş görülme oranının erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Shapira ve Kuftinec, 2003).

Gömülü dişler genellikle asemptomatiktir ve periyodik takip yeterli olmaktadır. Bazı durumlarda kistik lezyonlara, odontojenik tümörlere, kronik enfeksiyona ve ağrıya sebep olabildikleri bildirilmiştir. Dişin takibi dışında cerrahi çekim ve ortodontik tedavi ile normal oklüzyona getirilmesi tedavi seçenekleri arasındadır (Ezircanli vd., 2011).

5. İnversiyon

İnversiyon, ‘dişin ters dönmesi veya baş aşağı konumlanması’ olarak tanımlanmaktadır. İnvers dişler her iki çenede görülebilir ve bunların çoğu gömülü 3. büyük ve küçük azı dişlerdir (Mori vd., 1979). İnvers gömülü dişler klinik bulgu vermeden yıllarca yerinde kalabilir. Radyografik incelemelerde tesadüfen tespit edilmesine rağmen, geç veya ektopik sürme, çapaşıklık, diastema, nazal tabanda sürme, komşu diş kökünde rezorpsiyon ve dentigeröz kist gelişimi gibi birçok komplikasyona neden olabilir (Ulusoy vd., 2009).

Etiyolojik faktörler arasında; sistemik durumlar (beslenme ve endokrin bozuklukları), diş gelişim aşamasında etkilenen bölgede görülen travmatik yaralanma, gelişim aşamasında diş germinin anormal konumu, foliküler kesenin inflamasyonu gösterilmiştir (Ulusoy vd., 2009).

İnvers dişlerin çekimi için kesin bir tedavi protokolü mevcut değildir. En güvenli yaklaşım, dişlerin patolojik belirtiler gösterene kadar çekilmediği konservatif tedavidir. Erken teşhisi için rutin olarak klinik ve radyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır (Almendros-Marqués vd., 2008).

6. İnfraoklüze Süt Dişi

‘İnfraoklüzyon’ terimi, dişlerin oklüzal yüzeylerinin komşu dişlerin altında olduğu durumu tanımlamak için kullanılır. İnfraoklüzyon sürme sırasında veya diş tam olarak sürdükten sonra görülebilir. Yarım retansiyon, disinklüzyon, reinklüzyon ve ankiloz terimleri de infraoklüze dişler için kullanılabilir (Kuroi, 1981).

İnfraoklüze dişler hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 tipte sınıflandırılmıştır. Hafif ise, diş beklenen oklüzal düzlemin yaklaşık 1 mm altındadır. Orta ise, oklüzal yüzey, komşu diş yüzeyinin temas noktası ile yaklaşık aynı seviyededir. Şiddetli ise oklüzal yüzey, komşu diş yüzeyinin interproksimal dişeti dokusu ile aynı seviye veya altındadır (Arhakis ve Boutiou, 2016).

İnfraoklüzyonun en sık görüldüğü dişler alt süt 2. azı dişlerdir. Alt süt azı dişlerde infraoklüzyon görülme sıklığı üst çeneye oranla yaklaşık 10 kat daha fazladır. Çalışmalar, çocuklarda infraoklüzyon görülme oranının yaklaşık %1.3-8.9 arasında olduğunu ve cinsiyetler arasında eşit oranda ortaya çıktığını göstermiştir (Dewhurst vd., 1971).

İnfraoklüze dişlerin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, temel etkenin ankiloz olduğu kabul edilmektedir. Ankiloz dışında; periodontal membran bozuklukları, lokal mekanik travma, enfeksiyon, kimyasal veya termal irritasyon, lokal metabolizma bozuklukları ve kemik gelişimindeki anormallik, anormal dil basıncı, sert doku rezorpsiyonu ve birikimindeki bozukluk, sistemik hastalıklar (Konjenital Sifiliz, endokrin bozukluklar vb.), kalıtım, anormal germ pozisyonu ve yönü infraoklüzyon için etkili olabilmektedir (Arhakis ve Boutiou, 2016).

İnfraoklüze süt dişi, hipodonti, üst lateral kesici dişlerin mikrodontisi, üst kanin dişlerin palatal pozisyonu ve alt 2. küçük azı dişlerin distal yöne açılanması ve komşu dişlerde devrilmeye neden olabilir (Hvaring vd., 2014).

Tedavi seçenekleri hastanın yaşı, oklüzyonun durumu, ankiloz ve hipodonti varlığına göre değişiklik gösterebilir. İnfraoklüze süt dişinin ağızda bırakılması,

çekilmesi, ortodontik ve protetik tedavilerin uygulanması tedavi seçenekleri arasındadır (Arhakis ve Boutiou, 2016).

KAYNAKLAR

- Alhammadi, M. S., Asiri, H. A., & Almashraqi, A. A. (2018). Incidence, severity and orthodontic treatment difficulty index of impacted canines in Saudi population. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(4), e327–e334. <https://doi.org/10.4317/jced.54385>.
- Almendros-Marqués, N., Alaejos-Algarra, E., Quinteros-Borgarello, M., Berini-Aytés, L., & Gay-Escoda, C. (2008). Factors influencing the prophylactic removal of asymptomatic impacted lower third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.06.008>.
- Alvesalo, L., & Portin, P. (1969). The inheritance pattern of missing, peg-shaped, and strongly mesio-distally reduced upper lateral incisors. *Acta odontologica Scandinavica*, 27(6), 563–575. <https://doi.org/10.3109/00016356909026309>.
- Amin, F., Asif, J., & Akber, S. (2011). Prevalence of peg laterals and small size lateral incisors. *Pakistan Oral & Dental Journal*, 31(1), 88–91.
- Andreasen, J. O., & Ravn, J. J. (1972). Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *International Journal of Oral Surgery*, 1(5), 235–239. [https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(72\)80042-5](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(72)80042-5).
- Arhakis, A., & Boutiou, E. (2016). Etiology, diagnosis, consequences and treatment of infraoccluded primary molars. *The Open Dentistry Journal*, 10, 714–719. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010714>.
- Aydin, U., Yilmaz, H. H., & Yildirim, D. (2004). Incidence of canine impaction and transmigration in a patient population. *Dento maxillo facial radiology*, 33(3), 164–169. <https://doi.org/10.1259/dmfr/15470658>.
- Azeem, M., Afzal, A., Ahmed, Z., Ali, M. M., Haq, A. U., & Hamid, W. U. (2019). Investigation of transmigrated mandibular canines. *Dental press journal of orthodontics*, 24(6), 65–68. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.6.065-068.oar>.
- Bansal, H., Bhandari, R., Bhullar, R., Kakkar, T., Sandhu, S., & Sharma, D. (2012). Fusion: A case report and review of literature. *Journal of Cranio-Maxillary Diseases*, 1(2), 114. <https://doi.org/10.4103/2278-9588.105702>.

- Barberia-Leache, E., Suarez-Clúa, M. C., & Saavedra-Ontiveros, D. (2005). Ectopic eruption of the maxillary first permanent molar: characteristics and occurrence in growing children. *The Angle Orthodontist*, 75(4), 610–615. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2005\)75\[610:EEOTMF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2005)75[610:EEOTMF]2.0.CO;2).
- Barbosa Brandão, E. C., Aguiar Ribeiro, A., & Alto Seabra, L. M. (2017). Rare condition of dens invaginatus in a maxillary primary molar and a birooted maxillary primary canine diagnosed during routine examination. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(2), 193–195. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1433>.
- Barlak, P., & Seymen, F. (2013). Diş gelişimine moleküler, genetik ve histolojik yaklaşım. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47(2), 64–72.
- Bergendal, B., Klar, J., Stecksen-Blicks, C., Norderyd, J., & Dahl, N. (2011). Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(7), 1616–1622. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34045>.
- Berkowitz, G. S., Silver, J., & Widman, A. (2012). Interdisciplinary approach for the management of peg lateral incisors in adolescents. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 61(2), 40–41.
- Bjerklin, K., Kurol, J., & Paulin, G. (1993). Ectopic eruption of the maxillary first permanent molars in children with cleft lip and/or palate. *European Journal of Orthodontics*, 15(6), 535–540. <https://doi.org/10.1093/ejo/15.6.535>.
- Brook, A. H., & Winter, G. B. (1970). Double teeth. A retrospective study of 'geminated' and 'fused' teeth in children. *British Dental Journal*, 129(3), 123–130. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4802533>.
- Brook A. H. (1984). A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Archives of Oral Biology*, 29(5), 373–378. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(84\)90163-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(84)90163-8).
- Canoglu, E., Canoglu, H., Aktas, A., & Cehreli, Z. C. (2012). Isolated bilateral macrodontia of mandibular second premolars: A case report. *European Journal of Dentistry*, 6(3), 330–334.
- Castilho, N. L., Resende, K. K. M., Santos, J. A. D., Machado, R. A., Coletta, R. D., Guerra, E. N. S., Acevedo, A. C., & Martelli-Junior, H. (2023). Oligodontia in the clinical spectrum of syndromes: A systematic review. *Dentistry Journal*, 11(12), 279. <https://doi.org/10.3390/dj11120279>.
- Chadwick, S. M., & Millett, D. (1995). Dilaceration of a permanent mandibular incisor. A case report. *British Journal of Orthodontics*, 22(3), 279–281. <https://doi.org/10.1179/bjo.22.3.279>.

- Chohayeb A. A. (1983). Dilaceration of permanent upper lateral incisors: frequency, direction, and endodontic treatment implications. *Oral surgery, Oral medicine, and Oral pathology*, 55(5), 519–520. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90239-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90239-6).
- Costello, J. P., Worth, J. C., & Jones, A. G. (1996). Transmigration of permanent mandibular canines. *British Dental Journal*, 181(6), 212–213. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4809215>.
- Cuković-Bagić, I., Macan, D., Dumancić, J., Manojlović, S., & Hat, J. (2010). Dilated odontome in the mandibular third molar region. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontics*, 109(2), e109–e113. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.003>.
- Das, P., Hai, M., Elcock, C., Leal, S. M., Brown, D. T., Brook, A. H., & Patel, P. I. (2003). Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 118A(1), 35–42. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10011>.
- Deshpande, A., & Macwan, C. (2023). Clinical management of rudimentary supernumerary tooth and peg-shaped lateral incisor: A case report. *Research & Reviews: Journal of Dental Sciences*, 1(3), 1–4.
- Dewhurst, S. N., Harris, J. C., & Bedi, R. (1997). Infraocclusion of primary molars in monozygotic twins: report of two cases. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 7(1), 25–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263x.1997.tb00269.x>.
- D Oleo-Aracena, M. F., Arriola-Guillén, L. E., Rodríguez-Cárdenas, Y. A., & Ruíz-Mora, G. A. (2017). Skeletal and dentoalveolar bilateral dimensions in unilateral palatally impacted canine using cone beam computed tomography. *Progress in Orthodontics*, 18(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40510-017-0160-6>.
- Duncan, W. K., & Helpin, M. L. (1987). Bilateral fusion and gemination: a literature analysis and case report. *Oral surgery, Oral medicine, and Oral pathology*, 64(1), 82–87. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90121-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90121-6).
- Ezirganli, Ş., Köşger, H.H., Kirtay, M., & Özer, K. (2011). Alt çenedeki kaninlerin gömülülük ve transmigrasyon insidansı: retrospektif bir çalışma. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(3), 159–167.
- Gallacher, A., Ali, R., & Bhakta, S. (2016). Dens invaginatus: diagnosis and management strategies. *British Dental Journal*, 221(7), 383–387. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.724>.
- Gecgelen, M., & Aksoy, A. (2011). Etiology, diagnosis and treatment of impacted. *Smyrna Medical Journal*, 2, 64–68.
- Güven Y. (2018). Prevalence of ectopic eruption of first permanent molars in a Turkish population. *European Oral Research*, 52(1), 1–5. <https://doi.org/10.26650/eor.2018.45227>.

- Hamasha, A. A., Al-Khateeb, T., & Darwazeh, A. (2002). Prevalence of dilaceration in Jordanian adults. *International Endodontic Journal*, 35(11), 910–912. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2002.00593.x>.
- Hamasha, A. A., & Alomari, Q. D. (2004). Prevalence of dens invaginatus in Jordanian adults. *International endodontic journal*, 37(5), 307–310. <https://doi.org/10.1111/j.0143-2885.2004.00797.x>.
- Hartman, B., & Adlesic, E. C. (2021). Evaluation and management of impacted teeth in the adolescent patient. *Dental clinics of North America*, 65(4), 805–814. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2021.07.003>.
- Hvaring, C. L., Øgaard, B., Stenvik, A., & Birkeland, K. (2014). The prognosis of retained primary molars without successors: infraocclusion, root resorption and restorations in 111 patients. *European Journal of Orthodontics*, 36(1), 26–30. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjs105>.
- Herrmann, S., Küchler, E. C., Reis, C. L. B., Paddenberg, E., Zbidat, N., Mattos, N. H. R., Schröder, A., Proff, P., & Kirschneck, C. (2022). Association of third molar agenesis and microdontia with genetic polymorphisms in vitamin-D-related genes. *Annals of Anatomy*, 244, 151972. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2022.151972>.
- Hülsmann M. (1997). Dens invaginatus: aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *International Endodontic Journal*, 30(2), 79–90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.1997.00065.x>.
- Jahanimoghadam, F. (2016). Dental Anomalies: An Update. *Advances in Human Biology*, 6(3), 112–118. <https://doi.org/10.4103/2321-8568.195316>.
- Keene, H.J. (1964). Third molar agenesis, spacing and crowding of teeth, and tooth size in caries-resistant naval recruits. *American Journal of Orthodontics*, 50(6), 445–451. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(64\)90207-6](https://doi.org/10.1016/0002-9416(64)90207-6).
- Keith A. (1913). Problems relating to the Teeth of the Earlier Forms of Prehistoric Man. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 6(Odontol Sect), 103–124.
- Khan, S., Gill, D., & Bassi, G. S. (2014). Management of microdont maxillary lateral incisors. *Dental Update*, 41(10), 867–874. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.10.867>.
- Kimmel, N. A., Gellin, M. E., Bohannon, H. M., & Kaplan, A. L. (1982). Ectopic eruption of maxillary first permanent molars in different areas of the United States. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 49(4), 294–299.
- Klein, U., Paimagham, B., Blumhagen, R., Kroehl, M., & Sain, J. (2017). Pyramidal and Taurodont Molars and Their Association With Other Tooth Anomalies. *Pediatric dentistry*, 39(1), 46–52.
- Koch, G., & Poulsen. S. (2009), *Pediatric Dentistry: A Clinical Approach* 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

- Kuftinec, M. M., Shapira, Y., & Nahlieli, O. (1995). A case report. Bilateral transmigration of impacted mandibular canines. *Journal of the American Dental Association* (1939), 126(7), 1022–1024. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1995.0279>.
- Kumar, G.S. (2011). Orban's oral histology, embriyology and physiology, 16 th. Elsevier
- Kurol J. (1981). Infraocclusion of primary molars: an epidemiologic and familial study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 9(2), 94–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1981.tb01037.x>.
- Kurnaz, S., & Kiraz, G. (2021). Türk popülasyonundan bir örneklemde molar dişlerde görülen taurodontizm prevalansının radyografik olarak incelenmesi. *Selcuk Dental Journal*, 8(2), 436–442. <https://doi.org/10.15311/selcukdentj.687354>.
- Laptook, T., & Silling, G. (1983). Canine transposition--approaches to treatment. *Journal of the American Dental Association* (1939), 107(5), 746–748. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1983.0330>.
- Lee, Y., Chae, W., Kim, Y. J., & Kim, J. W. (2022). Novel *LRP6* mutations causing non-syndromic oligodontia. *Journal of Personalized Medicine*, 12(9), 1401. <https://doi.org/10.3390/jpm12091401>.
- Liu J. F. (1995). Characteristics of premaxillary supernumerary teeth: a survey of 112 cases. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 62(4), 262–265.
- Malčić, A., Jukić, S., Brzović, V., Miletić, I., Pelivan, I., & Anić, I. (2006). Prevalence of root dilaceration in adult dental patients in Croatia. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontics*, 102(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.021>.
- Matalova, E., Fleischmannova, J., Sharpe, P. T., & Tucker, A. S. (2008). Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *Journal of Dental Research*, 87(7), 617–623. <https://doi.org/10.1177/154405910808700715>.
- Miletich, I., & Sharpe, P. T. (2003). Normal and abnormal dental development. *Human Molecular Genetics*, 12 Spec No 1, R69–R73. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg085>.
- Mori, S., Kitamura, K., & Ohmori, T. (1979). Inverted tooth eruption. Report of a case. *Oral surgery, Oral medicine, and Oral pathology*, 47(4), 389–390. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90265-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90265-2).
- Mossaz, J., Kloukos, D., Pandis, N., Suter, V. G., Katsaros, C., & Bornstein, M. M. (2014). Morphologic characteristics, location, and associated complications of maxillary and mandibular supernumerary teeth as evaluated using cone beam computed tomography. *European Journal of Orthodontics*, 36(6), 708–718. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjt101>.

- Oehlers F. A. (1957). Dens invaginatus (dilated composite odontome). II. Associated posterior crown forms and pathogenesis. *Oral surgery, Oral medicine, and Oral pathology*, 10(12), 1302–1316. [https://doi.org/10.1016/s0030-4220\(57\)80030-9](https://doi.org/10.1016/s0030-4220(57)80030-9).
- Parolia, A., Kundabala, M., Dahal, M., Mohan, M., & Thomas, M.S. (2011). Management of supernumerary teeth. *Journal of Conservative Dentistry*, 14(3), 221–224. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.85791>.
- Payne, M., & Craig, G. T. (1990). A radicular dens invaginatus. *British Dental Journal*, 169(3-4), 94–95. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807283>.
- Polder, B. J., Van't Hof, M. A., Van der Linden, F. P., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32(3), 217–226. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2004.00158.x>.
- Sammartino, G., Cerone, V., Gasparro, R., Riccitiello, F., & Trosino, O. (2014). Multidisciplinary approach to fused maxillary central incisors: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8, 398. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-398>.
- Santos, K. S. A., Lins, C. C. S. A., Almeida-Gomes, F.; Travassos, R. M. C. & Santos, R. A. (2009). Anatomical aspects of permanent geminate superior central incisives. *International Journal of Morphology*, 27(2), 515–517. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022009000200035>.
- Sarica, I., Derindag, G., Kurtuldu, E., Naralan, M. E., & Caglayan, F. (2019). A retrospective study: Do all impacted teeth cause pathology?. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(4), 527–533. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_563_18.
- Shapira, Y., & Kufteinec, M. M. (2001). Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(2), 127–134. <https://doi.org/10.1067/mod.2001.111223>.
- Shapira, Y., & Kufteinec, M. M. (2003). Intrabony migration of impacted teeth. *The Angle Orthodontist*, 73(6), 738–744. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2003\)073<0738:IMOIT>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2003)073<0738:IMOIT>2.0.CO;2).
- Shaw J. C. (1928). Taurodont Teeth in South African Races. *Journal of Anatomy*, 62(Pt 4), 476–498.1.
- Shifman, A., & Chanannel, I. (1978). Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1,200 young adult Israeli patients. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 6(4), 200–203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1978.tb01150.x>.
- Smith, D. M., & Winter, G. B. (1981). Root dilaceration of maxillary incisors. *British Dental Journal*, 150(5), 125–127. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4804554>.

- Soxman, J.A., Wunsch, P. B., & Haberland, C.M. (2019). *Anomalies of the Developing Dentition*. Springer.
- Tahmassebi, J. F., Day, P. F., Toumba, K. J., & Andreadis, G. A. (2003). Paediatric dentistry in the new millennium: 6. Dental anomalies in children. *Dental update*, 30(10), 534–540. <https://doi.org/10.12968/denu.2003.30.10.534>.
- Tanaka, E., Watanabe, M., Nagaoka, K., Yamaguchi, K., & Tanne, K. (2001). Orthodontic traction of an impacted maxillary central incisor. *Journal of Clinical Orthodontics*, 35(6), 375–378.
- Topouzelis, N., Tsaousoglou, P., & Gofa, A. (2010). Management of root dilaceration of an impacted maxillary central incisor following orthodontic treatment: an unusual therapeutic outcome. *Dental Traumatology*, 26(6), 521–526. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00937.x>.
- Topouzelis, N., Tsaousoglou, P., Pisoka, V., & Zouloumis, L. (2010). Dilaceration of maxillary central incisor: a literature review. *Dental Traumatology*, 26(5), 427–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00915.x>.
- Tuna, E. B., Yildirim, M., Seymen, F., Gencay, K., & Ozgen, M. (2009). Fused teeth: a review of the treatment options. *Journal of Dentistry for Children (Chicago, Ill.)*, 76(2), 109–116.
- Ulusoy, A. T., Akkocaoglu, M., Akan, S., Kocadereli, I., & Cehreli, Z. C. (2009). Reimplantation of an inverted maxillary premolar: case report of a multidisciplinary treatment approach. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 33(4), 279–282. <https://doi.org/10.17796/jcpd.33.4.f141658760372j12>.
- Yuen, S. W., Chan, J. C., & Wei, S. H. (1987). Double primary teeth and their relationship with the permanent successors: a radiographic study of 376 cases. *Pediatric Dentistry*, 9(1), 42–48.



BÖLÜM 30

Günümüzde Tele Diş Hekimliğinin Önemi

Furkan Burkay Gürel¹ & Esra Öz²

¹ Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5316-5074

² Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-5160-7211

Tele Diş Hekimliği

Ağız ve diş sağlığının korunması, bireyin genel sağlığı için oldukça önemli olmakla birlikte, son dönemlerde ağız sağlığının idamesinin sağlanmasına olan ihtiyaçların oldukça artmaya başladığı görülmektedir. Diş hekiminin rolü ağız ve diş sağlığı hakkında sadece tanının konulması ve tedavinin uygulanması ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda etkili bir konsültasyonun sağlanmasıdır. Diş hekimi konsültasyonu, sık ziyaretler gerektirebilmesinden dolayı uzak yerlerden gelen hastalar için zorluk yaratabilmektedir. Nüfusun büyük çoğunluğunun kırsal alanda olduğu bir ülkede ekonomi, kırsal alanın kentsel alana uzaklığı, toplumun ağız sağlığı bilinci ve ihmali, uzmanların sınırlı ve erişilebilirliğinin kısıtlı olması gibi çeşitli nedenlerle diş hekimliği hizmetlerine erişim azalmıştır. Bu durumun, kentsel nüfusa kıyasla kırsal nüfusta yaşayan bireylerde düşük oranlarda ağız ve diş sağlığı bakımının sağlanmasına, daha kötü ağız sağlığı sonuçlarına ve ağız sağlığı hizmetlerinden memnuniyetsizliğe yol açtığı belirtilmektedir (Folke, 2001).

Tele diş hekimliği; teşhis, tedavi planlaması, danışmanlık ve takip gibi ağız-diş sağlığı bakımının hastalarla yüz yüze temas yerine elektronik iletişim teknolojileri kullanılarak uzaktan sağlanması olup tele sağlık sistemlerinin diş hekimliğinde kullanılması olarak tanımlanmaktadır (Marino ve Ghanim, 2013).

Tele diş hekimliği çerçevesinde; hastaların muayenehaneye veya hastaneye gelmelerine gerek olmadan klinik tanı hizmetine yönelik bilgileri hastaya sunmak için bir hasta portalı kullanılması; randevu planlamadan önce hastalara ait şikayet ve anamnezin alınabilmesi için güvenli çift yönlü hasta mesajlaşma sisteminin kullanılması; sanal muayene, konsültasyon ve taramalar için güvenli canlı video uygulamalarının kullanılması yer almaktadır (Bhaskar ve ark. 2015). İletişim için bulut tabanlı elektronik hasta kayıtlarının (EHK) kullanılmasının işlemlere hız kazandırdığı da belirtilmektedir (Kumar, 2015).

Tele diş hekimliği uygulamalarının (taramalar, ortognatik değerlendirmeler, ağız, diş ve çene cerrahisi endikasyonları, odontojenik enfeksiyonların yönetimi, vb.) klinik muayeneler kadar güvenilir olduğu ve diş hekimleri tarafından geçerli tedavi kararları alınmasını sağladığı belirtilmektedir (Alabdullah ve Daniel, 2018).

Tele Diş Hekimliği Tarihçesi

Tele diş hekimliğinin temel kapsamı, 1989 yılında Westinghouse elektronik sistemleri tarafından geliştirilmiştir. Ayrıca dental bilişim fikrinin kabulünden sonra tele diş hekimliği ismi zikredilmeye başlamıştır (Chen ve ark. 2003).

Tele diş hekimliği kavramı, pratik anlamda ilk olarak Amerikan Ordusu tarafından 1994 yılında “*Total Dental Access Project*”’in bir parçası olarak askerlere verilen ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin verimliliğini artırmak amacıyla önerilmiştir (Daniel ve Kumar, 2014). Literatürde, ilk tele diş hekimliği kavramı ise 1997’de Cook tarafından; “Uzaktan tanı ve tedavi önerisi sağlamak için video-konferans teknolojilerini kullanmak” olarak tanımlanarak kullanılmaya başlanmıştır (Chen ve ark. 2003).

Tele diş hekimliği, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ordusu kuruluşu Fort Gordon tarafından, Gürcistan’da test edilmiştir (Rocca ve ark. 1999).

2014 yılında Fransa’daki ilk tele diş hekimliği uygulaması, yaşlı ve engellileri barındırmak için kurulan Montpellier Üniversite Hastanesi’nde e-DENT projesi ile başlamıştır (Giraudeau ve ark. 2014).

Tele Diş Hekimliği’nin Amaçları

Tele diş hekimliği ile ilgili yapılan çalışmaların en sık eğitim ve tanı amacıyla yapıldığı, onları daha az sıklıkla konsültasyon ve tedavi hizmetleriyle ilgili çalışmaların takip ettiği belirtilmektedir (Mariño ve Ghanim, 2013).

Uzaktan Hasta Takibi

Uzaktan hasta takibi, hastalığın teşhisini, prognozunu ve tedavi planlamasını kolaylaştırmak için hastane veya klinik ortamları dışındaki bireylerden farklı konumdaki hekimlere sağlık ve tıbbi verilerinin elektronik olarak iletilmesidir (American Telemedicine Association, 2020).

Hastalığın Tanısı

Oral lezyonların taranmasında ve diş çürüklerinin tespitinde klinik muayene ihtiyacını azaltmak adına akıllı telefon ve dental fotoğrafçılığın kullanılması güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (AlShaya ve ark. 2020).

Uzaktan tanıya ek olarak, tele triyaj, oral lezyonların takibi, diş gelişiminin değerlendirilmesi, konsültasyonlar ve epikriz raporları için kayıtların tutulması mümkündür. Fotoğraf triyajının kullanımı, vakaların %50’sinden fazlasında yüz yüze görüşmeden kaçınarak enfeksiyon bulaşma riskini azaltmıştır (Davies ve ark. 2021). Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, hastayla ilk iletişim sırasında telefonla konsültasyon şeklinde tele diş hekimliğinin, yüz yüze randevuları üçte bir oranında azaltabileceği görülmüştür (Wallace ve ark. 2021). Dudak damak yarıklı hastaları içeren bir başka çalışmada, çocuk diş hekimleri telefon gö-

rüşmesinden sonra yüz yüze randevuları %11 oranında azaltabilmiş; ayrıca hastalara eğitim verilmesine, sağlık güvencesi sağlanmasına ve diş tedavi prosedürleri için öncelikli hastaların belirlenmesine yardımcı olmuştur (Viswanathan ve ark. 2022).

Hastalığın Tedavisi

Tele diagnoz sonrasında hastanın tedavi ihtiyacı belirlenerek, kliniklere yönlendirilmesinin sağlanmasıyla tespit edilen problemlerin tedavileri tamamlanabilmektedir. Tele diş hekimliğinin diş tedavileri üzerindeki belirleyici rolü; tedavilerin yapılabilmesi için doğru zamanın belirlenmesi, uzman hekim görüşünün ihtiyacı olduğu durumlarda hastanın doğrudan uzmana yönlendirilmesiyle gereksiz randevuların önüne geçilmesi, hastayla ön görüşme yapılmasının faydası sonucunda tedavi sürecinin kısalarak başarının artması, salgın dönemlerinde acil tedavi ihtiyaçlarının belirlenmesi olarak gösterilmektedir. Biyofilm tabakasının yönetilmesi esasına dayanan güncel yaklaşım olarak gösterilen Non Restorative Caries Treatment-Restorasyonsuz Çürük Yönetimi (NRCT) prosedürünün de tele diş hekimliğinde değerlendirilebilecek bir yöntem olarak uygulanabileceği belirtilmektedir (Manigandan, 2020).

Tele diş hekimliği reçeteleri, geleneksel klinik reçeteler ile aynı mesleki sorumluluğu gerektirmektedir. Uygun klinik prosedürlerinin uygulandığı ve belgelendiği durumlarda, diş hekimleri tele diş hekimliğinin bir parçası olarak teşhislerini belirleyerek hastalar için gerekli ilaçları reçete edebilmektedir (ADA, 2017).

Eğitim ve Araştırma

Tele diş hekimliği; yapay zeka simülasyonları, sanal gerçeklik teknolojisi, video konferans sistemlerinin gelişmesiyle birlikte diş hekimliği fakültele-
rindeki eğitim ve araştırma faaliyetlerinde, lisansüstü eğitimlerde, mesleki gelişim seminerleri ve sürekli eğitimlerde, hastalara oral hijyen eğitimlerinde diş hekimliğinde yeni bir çağın başlangıcı olarak gösterilmektedir.

Davranış Rehberliği

Pandemi sürecinde, hekimlerin N-95 maskesi, yüz siperliği ve tek kullanımlık önlük gibi kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) kullanmaları pediatrik hastalara geleneksel davranış yönlendirme tekniklerinin uygulanabilmesini zorlaştırmıştır. Bununla birlikte, bu tür KKE kullanılması, çocuk diş hekimlerinin yüz ifadelerini gizleyerek, hasta ile sözlü iletişim sağlamalarını sınırlandırıp korku ve kaygıya yol açabilmektedir (Matuschek ve ark. 2020). Bu nedenle, mobil uygulamaların

kullanılmasının, çocukların diş kliniğindeki davranışlarına rehberlik etmede yardımcı olabileceği belirtilmektedir (Sharma ve ark. 2021).

Çocukların davranışlarına rehberlik etmede etkili bir yol olarak gösterilen mobil uygulamaların özellikle pandemi döneminde diş hekimi ziyaretlerinin sayısını azaltmada faydalı olduğu belirtilmiştir. Bu uygulamalar; Anlat-Göster-Uygula (AGU) yöntemi, ziyaret öncesi olumlu imgeleme, dikkat dağıtma ve modelleme gibi davranış yönlendirme tekniklerini içermektedir (AAPD, 2020). Video modellemenin, çocukların kaygı yönetiminde terapötik ve stresli durumlarla başa çıkma becerilerini geliştirmede etkin olduğu gösterilmiştir (Paryab ve Arab, 2014).

Koruyucu - Önleyici Hizmetler ve Oral Hijyen Eğitimi

Çocuk ve ergenler, ağız ve diş sağlığı hastalıklarının erken teşhisi ve önlenmesi için birincil hedef popülasyonunu oluşturmaktadırlar (WHO, 2016). Koruyucu uygulamalar çerçevesinde klinik ve operatif olmayan tedavi hizmetleri, online ve mobil uygulamalar sayesinde kolaylaşmaktadır. Özellikle ağız diş sağlığını korumak amacıyla diş fırçalama, diş ipi kullanma, bakteri plağını yönetme gibi yetkinliklerin çeşitli online etkinlikler ve cep telefonu uygulamaları ile yapılmasının çocuk ve ebeveynlerin bu konulara olan ilgilerini arttırdığı belirtilmektedir (Love, 2020).

Tele Konsültasyon

Tele konsültasyonun; yardımcı sağlık personelinin hasta ile karşılaşması, hasta bilgilerini alması ve ağız içi kamera yardımıyla görüntünün kaydedilmesi olan birinci, diş hekiminin hastanın videosunu/görüntüsünü inceledikten sonra uzaktan tanı koyması olarak adlandırılan ikinci aşamadan oluştuğu belirtilmektedir. Bu uygulama ile ağız bakımının düzenlenmesinin sağlanması amaçlanır (Giraudeau ve ark. 2017).

Kırsal bölgede yaşayan çocuk hastaların ağız bulgularının video görüntülerinin uzaktan değerlendirilerek tedavi yönteminin belirlenmesi ile klinik muayene yapılarak değerlendirilmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, video görüntüleri ile konsültasyon sonrasında karar verilen tedavi yöntemlerinin %88'inin, klinik muayene ile değerlendirme sonrasında değişmediği, tele konsültasyonun etkili bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (McLaren ve ark. 2017).

Tele diş hekimliği sistemleriyle diş hekimleri arasında pratik bir şekilde iletişim sağlanabilmekte, böylelikle hastaların yönetimi iyileştirilebilmektedir. Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, oral tıpta tele diş hekimliği konsültasyonu geleneksel ziyaretler kadar güvenilir olarak kabul edilebilmektedir.

Ülkemizde, bir çatı altında hizmet vermelerinden ve tüm diş hekimliği alanlarının uzman hekimlerini kapsamalarından dolayı Ağız ve Diş Sağlığı Hastaneleri (ADSH) ile Diş Hekimliği Fakülteleri tele diş hekimliği danışmanlığı hizmetlerini verebilmek için ideal merkezler olarak düşünülmektedir. ADSH bünyesindeki uzman hekimlerin randevu planlamaları yapılırken, günde birkaç saat tele diş hekimliği uygulamalarına süre ayrılması, daha etkin ve daha çok sayıda hastaya hizmet verilmesine imkân sağlayabileceği öngörülmektedir.

Tele Diş Hekimliği Yöntemleri

1. Asenkronize yöntem (Depolama - Yönlendirme) (Store and forward)
2. Senkronize yöntem (Gerçek zamanlı) (Real time)
3. Senkronize yöntem (Uzaktan izleme)(Remote monitoring)
4. Senkronize yöntem (Gerçek zamanlıya yakın) (Near real time)

Tele diş hekimliği aracılığıyla tele konsültasyonlar, “Gerçek Zamanlı Konsültasyon-Real time consultation” ve “Depola ve ilet, Store-and-forward” gibi çeşitli biçimlerde olabilmektedir. Gerçek zamanlı konsültasyon, video konferans üzerinden diş hekimi-hasta etkileşimi gerektirir. Bu yolla, diş hekimleri ve hastalar, farklı ortamlarda fiziksel olarak bulunurken etkili bir şekilde iletişim kurabilmektedirler. Depola ve ilet, diş hekimleri arasındaki statik görüntü ve klinik bilgi alış-verişlerini, yorumlamaları ve tedavi planlamalarını içermektedir. Bu formatta, e-posta ve akıllı telefonlar kullanılmaktadır. Düşük hızlı ve yüksek gecikme süreli (high latency) bağlantılar, gerçek zamanı engellediği için uzak alanlarda kullanılabilmektedir (Jampani ve ark. 2011).

Gerçek zamanlı olmayan asenkronize yöntemde, hastayı değerlendirebilmek için kaydedilen fotoğraf, video ve radyografi gibi sağlık verileri uygulayıcıya gönderilmektedir (Irving ve ark. 2018). Bu yöntemin, tele diş hekimliğinde oldukça faydalı olduğu bildirilmektedir (Daniel ve Kumar, 2014).

Senkronize tele sağlık yöntemi ise, hekim ve hasta arasında gerçek zamanlı iki yönlü görsel ve işitsel etkileşim içermektedir. Mobil sağlık hizmetlerinde, oral hijyen alışkanlıklarını teşvik etmek ve ağız sağlığını takip etmek için cep telefonu gibi mobil teknolojiler kullanılmaktadır (Kopycka-Kedzierawski ve ark. 2018; ADA, 2020).

Uzaktan izleme yöntemi, hastane veya ev ortamlarında hastaların uzaktan izlenmesi esasına dayanmaktadır. Bu yolla, senkronize veya asenkronize olarak uzaktan izlem sağlanabilmektedir (Vaidya ve ark. 2021).

Gerçek zamanlıya yakın konsültasyon yöntemi; sağlayıcıların görüşme sırasında veya kısa bir süre sonra nasıl performans sergilediklerini tam olarak görmelerini sağlayan yeni bir teknoloji olarak gösterilmektedir (Vaidya ve ark. 2021). Bazı kaynaklarda, 5.yöntem olarak mobil sağlık da dâhil edilmiştir. (Bkz. Mobil Tele Diş Hekimliği)

Tele Diş Hekimliği Uygulamaları

Günümüzde birçok mobil uygulamanın (TeleDent, Carestack, Teledentix, denteractive, dentulu, operaDDs, tab32, toothpic, virtudent, My Little Dentist, Brush DJ, Crazy Dentist, Little Lovely Dentist, dentist game, Virtual Dental Home(Oregon), Remote-I, Smile Virtual, Review Tool, Smile Snap, Rhinogram, Dental Monitoring, iTeethey, vb.) yanı sıra Instagram, Youtube, Twitter, Facebook gibi sosyal medya platformlarının da tele diş hekimliği sistemine dayanan içeriklere sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca tele diş hekimliğini uygulayabilmek için birçok bilgisayar yazılımı mevcuttur.

Sanal diş hekimliği konsültasyonları için oluşturulan tele konsültasyon platformları, Carestack, TeleDent ve Teledentix gibi tele diş hekimliği yazılımları, hem muayenehanelere hem de polikliniklere yönelik uzun vadede uzaktan hasta takibinin yönetimi için tasarlanmıştır. Kapsamlı uygulama yönetimi ve sanal hasta etkileşimi sağlamalarına karşın, diğer yazılımlarla senkronize olmamaktadırlar. Diş hekimi, fotoğraf yükleme özelliği ile sanal konsültasyonları birleştirmek isterse; Smile Virtual, Review Tool, Smile Snap veya Rhinogram gibi uygulamalar sayesinde daha fazla hastaya ulaşabilmektedir. Dental Monitoring™ (DM, Dental Monitoring©, Montreal, Fransa) adı verilen izleme sisteminin, ortodontik tedavi sırasında hastalar tarafından periyodik olarak çekilen ağız içi fotoğrafların analizi yoluyla elde edilen bilgileri kullanarak tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesine, ortodontik hareketlerin izlenmesine ve ortodontik tedavi komplikasyonlarının uzaktan tespit edilmesine yardımcı olduğu, diş hareketi, aparey bütünlüğü ve ağız hijyeni etkinliği üzerinde kontrol sağlayabildiği belirtilir (Park ve ark. 2021).

Mobil Tele Diş Hekimliği

Tele diş hekimliği uygulamaları arasında; dijital görüntüleme, kiosklar, web sitesi izleme uygulamaları, mobil cihazlar ve video konferans gibi yenilikçi teknolojiler yer almaktadır.

Diş hekimleri arasında hastaların görüntü ve radyografilerini paylaşmak için akıllı telefonların kullanılması en çok tercih edilen yöntem olarak gösterilmektedir (Almazrooa ve ark. 2021). Akıllı telefonların özelliklerinin (yakınlaştırma,

flaş vb.) kullanılabilmesi için herhangi bir eğitim gerekmemesi, taşınabilir ve kolayca erişilebilir olmaları nedeniyle ağız içi ve ağız dışı fotoğraf elde edilmesi için oldukça kullanışlıdır (Daniel ve Kumar, 2014). Ancak, geçmişte mobil cihazların depolama alanlarının ve görüntü kalitelerinin düşük olması, dental fotoğrafçılıkta akıllı telefonların yeterli düzeyde kullanılamamasına neden olmuştur. Son zamanlarda, akıllı telefon kamera teknolojisindeki önemli gelişmelerle birlikte, akıllı telefonların dental fotoğrafçılıkta tarama amaçlı kullanımı artmaya başlamıştır. Akıllı telefon kamerası kullanılarak diş taraması için önerilen tele diş hekimliği modelinin, geleneksel yüz yüze muayeneye göre geçerli ve güvenilir bir alternatif olabileceği açıklanmaktadır (Estai ve ark. 2017). Akıllı telefonların, farklı kadranslarda yer alan dişleri aynı görüntü içerisinde yakalayamaması gibi sınırlamalarının, daha küçük boyut, kullanılabilirlik, ekstra maliyet gerektirmemesi, kolay veri transferi, popülerlik ve hastayı korkutma olasılığının azalması gibi avantajlarıyla dengelendiği belirtilmektedir (Daniel ve Kumar, 2014).

Nüfusun büyük çoğunluğunun akıllı telefonlara erişebilirliği düşünüldüğünde, hastalar, özellikle acil durumlarda hekimler ile iletişim kurmak istediklerinde, en kolay ve hızlı yollardan biri cep telefonlarındaki uygulamaları kullanmaktadırlar. WhatsApp® (WhatsApp® Inc., Mountain View, CA, ABD), Telegram® (Telegram Messenger Inc., Londra, İngiltere) veya WeChat® (Tencent Holdings Limited) gibi farklı mesajlaşma uygulamalarının kullanılması tele diş hekimliği uygulamaları olarak gösterilir (Dalessandri ve ark. 2021). Ancak, bu yollarda, bilgi alışverişinin şifreli e-postalara kıyasla hastaların mahremiyetini riske atabildiği belirtilmektedir. Öte yandan, yakın zamanda, Whatsapp® ve Telegram® gibi iletişim uygulamalarının genel gizlilik endişelerini ortadan kaldırmak için şifrelenmesine rağmen, tüm sağlık hizmeti kullanıcılarının, hastalarla ilgili materyalleri paylaşmak için akıllı telefonları kullanırken veri gizliliğinin önemini göz önünde bulundurmaları beklenmektedir (Silva ve ark. 2015).

Klinikte geleneksel muayeneye elde edilen okluzal çürük tayini ve mobil cihazlarla çekilen ağız içi fotoğrafların değerlendirilmesi karşılaştırıldığında; akıllı telefonların kullanılmasının, bazı sınırlılıkları olsa da zaman tasarrufu sağladığı ve çok daha ucuz olduğu belirtilmektedir (Estai ve ark. 2017). Başka bir çalışmada ise, çocuklardaki çürüklerin tanısında akıllı telefonların etkinliği araştırılmış, klinik-radyolojik muayene kadar kesin olmasa da kabul edilebilir düzeyde güvenilir olduğu raporlanmıştır. Ayrıca, tele diş hekimliğinin yararlılığının süt dişlerinde, daimî dişlere göre daha yüksek olduğu belirtilir (Alshaya ve ark. 2020). Ağız ve diş sağlığı taramalarında, tele diş hekimliği sisteminde kullanılan cihazların etkinliğinin geleneksel yüz yüze muayeneye yakın olduğu gösterilmektedir (Boye ve ark. 2013; Morosini ve ark. 2014).

Tele Diş Hekimliği’nde Değerlendirilebilecek Sistemik ve Dişsel Parametreler

Tele Diş Hekimliği’nde kullanılmak üzere takibinin yapabileceği birçok tıbbi parametre vardır. Hastalığın türü ve tedavi planlamasına göre değerlendirilmesi gereken parametrelerin ve bu parametrelerin uygun değer aralıklarının değişebileceği belirtilmektedir. Hastalığın özelinde parametrelere karar verildikten sonra bu parametrelerin ne kadar sıklıkla takip edileceği, verilerin hangi yöntemle kaydedilip hangi değerlendirmelere tabi olacağı ve tedavi planlamasını nasıl etkileyeceğinin önceden tespit edilmesi gerekmektedir. Farklı veriler ağ teknolojisi sayesinde aynı yöntemlerle işlenebilmekte ve güvenli bir şekilde aktarılabilir. Böylelikle, farklı uzaklıklarda değerlendirilebilme imkânı sağlayabilmektedir (Yılmaz ve Güven, 2017).

Sistemik olarak hastanın kan basıncı, vücut ısısı, solunumu, EKG’si, diyabetik değerleri, hareket aktivitesi gibi veriler çeşitli güncel teknolojiler kullanılarak, hastanın kendi ev ortamında tespit edildikten sonra ağız ve diş sağlığı açısından da belirli parametreler yine hastanın kendi ortamında veya yakın bir merkezde elde edilebilmektedir. Ağız içi ve dışı fotoğraflarla dişlerin, dilin, çevre ve oral dokuların muayenesi, kapanış ilişkileri; kısa videolarla veya self muayene (uzmanın eli) yöntemiyle hassasiyet, ağız açıklığının tespiti ve eklem muayenesi; anamnez ve onam formu gibi zaman alan evrakların doldurulması hastanın bulunduğu ortam içerisinde sağlanabilirken, radyografik verilerin kaydedilmesi için de hastanın uzak merkezlere gitmeden en yakın merkezden faydalanabilmesi mümkün olabilmektedir (Flores ve ark. 2020).

Klinik fırçalama programlarının bir robota aktarılması ile fırçalama kuvvetinin ve süresinin, fırça hareketlerinin klinik fırçalamanın parametrelerini yansıtmasının sağlandığı bir çalışmada; diş fırçalama robotunun plak kontrolünde etkin sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Lang ve ark. 2014).

Sindirilebilir ve ağız içine yerleştirilen sensörlerin beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarını kontrol edip düzenlemeye destek olabildiği belirtilmektedir. Kişiselleştirilmiş genomik ile sistemik hastalıkların ve ağız diş sağlığını etkileyebilecek değişimlerin önceden belirlenebilmesi olasıdır (Mesko, 2017).

Tele Diş Hekimliği ve Diş Hekimliği’nde Kullanım Alanları

Tele diş hekimliğinin; endodonti, ağız ve diş çene cerrahisi, oral tıp, periodontoloji, protetik diş tedavisi, pedodonti, konservatif diş hekimliği ve orofasiyal ağrı

dâhil olmak üzere birçok uzmanlık alanında etkin olduğu gösterilmiştir. Uzmanlık alanlarına göre tele diş hekimliğinin öneminin değişebileceği de belirtilmektedir (Almazrooa ve ark. 2021).

Tele diş hekimliğinin sıklıkla kullanıldığı uzmanlık alanları sırasıyla; ağız, diş ve çene cerrahisi, oral tıp/patoloji, ortodonti, koruyucu diş hekimliği, diş hekimliği eğitimi, çocuk diş hekimliği, periodontoloji, prostodonti ve çene-yüz travmaları olarak belirtilmektedir (Mariño ve Ghanim, 2013).

Oral Diagnoz ve Radyoloji 'de Tele Diş Hekimliği

Bilgi teknolojileri, uzman hekimin tıp merkezi dışındaki dijital görüntüleri hızlı ve kolay bir şekilde incelemesine izin verdiği ve özel hizmetlere ihtiyaç duyan hastalar için sevk sistemlerinin düzenlenebilmesinde tarama yöntemi sağladığı için konsültasyonların doğruluğunu artırabilmektedir. Öncelik sıralamasının verimliliğini artırabilmekte, uzak konumda olan uzman hekimlerin entegrasyonuna izin vererek, bilginin küresel olarak kullanılabilirliğini kolaylaştırabilmektedir (Kumar, 2015).

İnsan gücü, sınırlı finansal kaynaklar ve zaman kısıtlamaları da göz önünde bulundurulduğunda, diş hekimleri tarafından hastaların düzenli taramalarının ve muayenelerinin yapılması mümkün olamamaktadır (Pentapati ve ark. 2017). Bu sorunları aşabilmek için ağız içi kameraların yardımıyla hastaların ağız içi görüntülerinin taranması önerilir. Araştırmacılar, ağız içi kamera kullanılarak ağız sağlığı muayenesi için önerilen tele diş hekimliği yaklaşımının, geleneksel ağız muayenelerine alternatif olarak güvenilir olduğunu ve uygulamaların etkinliklerinde önemli ölçüde farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (Marino ve ark. 2014).

Tele diş hekimliğinde, çürük teşhisi için ağız içi kamera kullanıldığında, geleneksel ağız muayenelerine göre daha yüksek ortalama çürük dişlerin/yüzeylerin varlığı bildirilmektedir (Kopycka-Kedzierawski ve ark. 2007). Ağız içi kamera kullanarak dijital görüntülemeye görsel muayeneye göre daha fazla çürük teşhis edilmesi, alışılmadık bir durum oluştursa da, tanıdaki olası farklılıkların belirlenen inceleme kriterleri nedeniyle meydana gelmiş olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak doğru teşhisin yapılmasının ardından ağız içi kamera kullanımının yalnızca ön tarama için önerilebileceği de rapor edilmektedir. Ağız içi kameranın, diş taşları, diş aşınmaları ve florozisin değerlendirilmesi için güvenilir bir tarama yöntemi olabileceği de açıklanmıştır (Pentapati ve ark. 2017).

Tele diş hekimliği uygulamalarında ağız içi fotoğrafların alınması, fissürlü dil, oral travma, gıdaya bağlı oral dokulardaki yanıklar ve ağız kanserleri için doğru

teşhisin konulmasına katkıda bulunmaktadır (Kumar, 2015). Oral lezyonların erken dönemde teşhis edilememesi, morbidite ve mortalite oranların yükselmesine sebebiyet vermekte olup (Da Costa ve ark. 2020), tele diş hekimliği sisteminin, oral lezyonların erken teşhisinde büyük öneme sahip olduğu bildirilmektedir (Machado ve ark. 2020).

Pedodonti ve Tele Diş Hekimliği

Çocukların ağız ve diş sağlığını iyileştirebilmek için birçok girişim yapılmasına rağmen; evrensel bir ilke olan "çocukların sağlık haklarından mahrum bırakılmayacağı" ilkesiyle özdeşleşmeyecek şekilde coğrafik ve sosyoekonomik engeller kaynaklı eşitsizliklerin devam ettiği görülmektedir. Özellikle ağız ve diş sağlığı hizmetlerine erişimin yetersiz olduğu uzak bölgelerde yaşayan çocukların hizmetlerden faydalanmasını artırmak için uygun maliyetli ve sürdürülebilir bir yöntemin gerekli olduğu belirtilmektedir (McLaren ve ark. 2017).

Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), sağlık hizmetlerine ulaşımında zorlanan bebekler, çocuklar, infantlar ve özel sağlık bakımı ihtiyacı olan bireyler için daha iyi erişim ihtiyaçlarının sağlanmasının gerekli olduğunu belirterek özellikle çocuk hastaların ağız ve diş sağlığı hizmetlerine erişimlerini iyileştirmek amacıyla tele diş hekimliği uygulamalarını değerli bir araç olarak göstermekte ve desteklemektedir (Strippel, 2008). Çocuk hastaların pedodontistlere ve tedavi hizmetlerine erişimlerinin artması için tele konsültasyon hizmetlerinin öneminin oldukça fazla olduğu belirtilmektedir (Kopycka-Kedzierawski ve ark. 2013; McLaren ve ark. 2017).

Tele diş hekimliği, çocuklarda ağız sağlığı eğitimi ve tanıtımında, ağız ve diş sağlığı hizmetlerine sınırlı erişimi olan pediatrik hastaların teşhis edilmesi, izlenmesi ve davranış rehberliğinde faydalı olabilmektedir. Ayrıca, tele diş hekimliği muayenesi, klinik ortamdan ziyade çocukların bildikleri ortamda yapıldığında çocukların daha hevesli, işbirliği içinde ve daha az endişeli oldukları görülmektedir (Vaidya ve ark. 2021).

Uzak, kırsal ve diğer erişilemeyen alanlarda diş taraması sağlamadaki temel rolüne ilave olarak, tele diş hekimliği metodunun, gerçek zamanlı klinik muayeneyle kıyasla diş hekimlerinden korkan çocuklarda yüksek kaliteli bir alternatif olduğu gösterilmektedir (Bhaskar ve ark. 2015).

Çocuklar dijital teknolojiyi kullanmakta uzadırlar ve yetişkinlere göre yeni teknolojilerin kullanımına daha çabuk adapte olurlar (Reid ve ark. 2016). Bu durum pedodontistler için tele diş hekimliğinin daha hızlı ilerleyebileceğinin sin-

yallerini vermektedir. İnternet ve mobil tabanlı uygulamaların kullanımı, ağız hijyenini teşvik etmek için hasta farkındalığını ve bilgisini artıracaktır (Underwood ve ark. 2015). Bu nedenle hasta eğitimi için kullanılan mobil tabanlı sağlık uygulamaları, kabul görmüş davranış değiştirme tekniklerine dayanmalıdır. Bir etkinliğin nasıl gerçekleştirileceği, davranışın nasıl sergileneceği, istemler ve ipuçları sağlanması ve istenen davranışın tamamlanması üzerine kullanıcıyı ödüllendirmesi konusunda talimatlar sağlamalıdır (Scheerman ve ark. 2020). Uygulamalar çocukların ilgisini çekecek bir tasarıma sahip olmalıdır ve yine çocukların ilgisinin çabuk dağılabilmesinden kaynaklı olarak kullanımı karmaşık olmamalıdır. Çocukların ilgisini çekemeyen ya da kullanılması zor ve karmaşık olan sistemler, bu nedenle beklenen etkiyi engelleyebilmekte ve çocukların kullanımı bir anda sonlanabilmektedir (Tiffany ve ark. 2018). Kopycka-Kedzierawski ve meslektaşları, ağız içi görüntüler aracılığıyla erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ) tespiti ve teşhisinde tele diş hekimliğinin rolünü ele alan bir dizi çalışma yürüttüler. Sonuçlar ise; tele diş hekimliğinin, okul çağındaki çocukları EÇÇ belirtileri açısından taramanın potansiyel olarak etkili bir yolu olabileceğini öne sürmektedir (Kopycka-Kedzierawski ve ark. 2006-2007-2008).

Pedodonti ve tele diş hekimliği ilişkisini özetleyecek olursak; temeli internet ve bilgi teknolojisindeki ilerlemeler olan tele diş hekimliği, yüz yüze pediatrik diş bakımı yöntemlerine ilave olabilir ve sonuçta daha iyi hasta yönetimine katkıda bulunabilir. Pedodontistler, bu teknolojiyi hasta/ebeveyn eğitimi, koruyucu ve önleyici tedavilerin izlenmesi ve tedavi sonrası takip, diş gelişiminin değerlendirilmesi, diş hastalıklarının teşhisi, tedavi planlaması ve çocuk hastalardaki kaygıyı azaltma amaçlı randevu öncesi davranış rehberliği için kullanabilir. Diş hekimliğindeki bu teknolojik ilerleme, ağız sağlığı tesislerinin sınırlı olduğu yerlerde pedodontist arz ve talep açığının kapatılmasında önemli bir katkı sağlayabilir. Ayrıca pandemi sırasında tele diş hekimliğinin kullanılması, virüsün yayılmasını azaltma potansiyeli gösterir. Tele diş hekimliğinin çocuk diş hekimliği alanında güvenli, etkili ve kanıta dayalı kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Dezavantajlarına rağmen tele diş hekimliği, profesyonel bakıma erişimdeki eşitsizliklerin üstesinden gelerek, pediatrik popülasyon için uzun vadeli ağız sağlığı bakımı sağlamak için bir araç olabilir. Bu, sağlık otoriteleri ve çocuk diş hekimlerinin karşılıklı çabalarını gerektirmektedir (Sharma ve ark. 2021).

Ortodonti ve Tele Diş Hekimliği

Son yıllarda, ortodontik tedavi sürelerini azaltmak için cerrahi ve cerrahi olmayan tekniklere kadar birçok yaklaşım önerilmektedir. Uygulanan tekniklerden bağımsız olarak, zamandan tasarruf etmek ve beklenmedik komplikasyonlardan

kaçınıp, oluşabilecek komplikasyonların sonuçlarını en aza indirebilmek için tedavi sürecinin hekim tarafından sıkı kontrolünün sağlanması oldukça önem arz etmektedir. Özellikle istenmeyen durumlar ortaya çıktığında ve hekim tarafından geç fark edildiğinde, ortodontik tedavilerin süresi genellikle uzayabilmektedir (Roisin ve ark. 2016; Tsichlaki ve ark. 2016).

Ortodontide tele diş hekimliği uygulamalarının; teknolojiye ilerlemeler sayesinde hekim-hasta açısından kolaylık sağlayabileceği, pandemi sürecinde ise muayenehane ziyareti olmaksızın danışma ve izlem aracı olarak benimsenebileceği belirtilir. Tele diş hekimliği uygulamaları kapsamında, ortodontik tedavi izleme amaçlı bir yazılım kullanılarak hesaplanan lineer diş hareketleri, interkanin ve intermolar genişlik ölçümlerinin yüksek oranlarda doğruluk gösterdiği bildirilmektedir (Moylan ve ark. 2019). Ayrıca, tele diş hekimliğinin, hastaların ortodontiste sevki için tarama aracı olarak kullanılabildiği, uygun olmayan sevkleri azaltmak için de geçerli bir araç olduğu belirtilmektedir (Mandall ve ark. 2005).

Ortodonti alanında tele diş hekimliğinin uygulanması, klinik muayene ihtiyacını ortadan kaldırmamış olsa da, özellikle ilk ortodontik muayenelerin yapılması, formların gözden geçirilmesi, tanı ve tedavi planlamalarının açıklanması, tesviye ve hizalamaların izlenmesi, şeffaf plakların, üst çene genişletme, fonksiyonel ve hareketli apareylerin değerlendirilmesi ile hasta işbirliğinin kontrol edilmesi ve ev ortamında halledilebilecek acil durumlarda ebeveynlere rehberlik edilmesi için kullanılabilmektedir. Ayrıca engelleyici ortodontik tedavinin olumlu sonuçları, tele diş hekimliği kullanan bir ortodontistin gerçek zamanlı gözetimi ile pratisyen hekim tarafından elde edilebilmektedir. Buna ilaveten, sanal ortamda yapılan kontrollerin hem klinisyene hem de hastalara daha fazla zaman kazandırdığı ve ekonomik anlamda daha cazip olduğu bildirilmiştir (Moylan ve ark. 2019; Saccomanno ve ark. 2020).

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ve Tele Diş Hekimliği

Ağız, diş ve çene cerrahisinde yeni teknolojilerin kullanılması, daha iyi teşhis, durum analizi, böylelikle daha uygun tedavi çözümlerinin planlanmasını sağlayabilmektedir.

Ağız, diş ve çene cerrahisinde tele diş hekimliğinin uygulanması; gömülü yirmi yaş dişlerinin teşhisi ve yönetimi, oral ve maksillofasiyal konsültasyonlar ve tedavi planlaması, oral lezyonlar ve fasiyal laserasyonların takibi, periapikal kemik lezyonlarının değerlendirilmesi için güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (Duka ve ark. 2009; Herce ve ark. 2011; Aziz ve Zicardi, 2009).

Ağız, diş ve çene cerrahisinin başlıca alanlarından biri olarak gösterilen gömülü yirmi yaş dişlerinin yönetiminde tele diş hekimliği uygulamalarının oldukça iyi sonuçlar sağladığı belirtilmiştir (Bhaskar ve ark. 2015). Çene cerrahları, gömülü veya yarı gömülü yirmi yaş dişlerinin klinik teşhisi için tele diş hekimliği uygulamaları kullanarak, web sunucusu üzerinden ağız içi ve dışı görüntülerle birlikte radyografileri inceledikten sonra klinik tanılarla elde edilen gerçek zamanlı değerlendirmelere benzer tanılar elde etmişlerdir (Duka ve ark. 2009). Dental implant uygulamalarında da bilgisayar destekli teknolojik gelişmelerin en üst seviyede kullanıldığı bildirilmiştir (Bhaskar ve ark. 2015).

Geriatric ve Tele Diş Hekimliği

Tele diş hekimliği uygulamalarının, faydaları ve geçerliliği hakkında araştırmalar yayınlanmasına rağmen, yaşlı yetişkin nüfus hem teknolojiye aşinalık hem de tele sağlığın benimsenmesini etkileyebilecek görme ve işitme bozuklukları gibi fiziksel özellikler açısından genç nüfuslardan farklılık göstermesinden dolayı bu durumun yaşlı bireylere özgü olmadığı belirtilmiştir (Foster ve ark. 2014). Görme, algı, işitme, motor ve bilişsel işlevlerde yaşa bağlı oluşabilecek kayıplar, hastaların değerlendirilmesini ve tele diş hekimliğinin benimsenmesini zorlaştırabilmektedir (Tan ve ark. 2021). Buna karşın, yaşlı yetişkin bireyler arasında, daha az tuşa ve düşük teknolojiye sahip cihazların kullanılmasının ve otomatik veri aktarımının sağlanmasının tele sağlığın kabul edilebilirliğini arttırdığı, bu bağlamda daha büyük karakterli yazı tiplerinin ve renk kodlarının önerildiği de belirtilmiştir (Foster ve ark. 2014).

Tele diş hekimliği uygulamaları, genç yaş grupları için, ortodonti, ağız ve diş çene cerrahisi alanlarında sıklıkla benimsenirken, yaşlı bireyler arasında tele diş hekimliği uygulamalarının odak noktasını, oral tıp/patolojinin yanı sıra, koruyucu ve genel diş hekimliğinin oluşturduğu belirtilmiştir. Tele konsültasyon ve tele di- agnoz, yaşlı yetişkinler için tele diş hekimliğinin en önemli klinik uygulamaları olarak gösterilmiştir. Yaşlı bireylerin ağız ve diş sağlığı yönetiminde, tele diş hekimliğinin uygulanabileceği alanlar ve yöntemler konusunda hala fikir birliğinin mevcut olmadığı açıklanmıştır (Tan ve ark. 2021).

Huzurevinde yaşayan yaşlı hastaların tanılarının belirlenmesinde tele diş hekimliğinin faydalarının değerlendirildiği bir çalışmada, dişsel şikâyetleri olan hastaların videoları hekim tarafından incelenmiş, bir hafta sonra hastaların klinik muayeneleri aynı hekim tarafından yapılarak bu iki değerlendirme karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre tele diş hekimliği uygulaması oldukça güvenilir bulunmuş olup, hastaların değerlendirme süresi de geleneksel yüz yüze muayeneye göre çok daha kısa sürede gerçekleştirilebilmiştir (Queyroux ve ark. 2017).

Protetik Rehabilitasyon ve Tele Diş Hekimliği

CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim) sistemleri, geleneksel protetik tedavi yöntemleriyle kıyaslandığında; kuronların, köprülerin, diş dolgularının ve inley - onleylerin üretiminde öncelik kazanmaya başladığı belirtilmiştir. CAD/CAM sistemleri ile ölçü alma işlemleri ağız içi kameralar kullanılarak gerçekleştirilmekte, protetik restorasyonlar ise çok daha estetik ve hatasız bir şekilde üç boyutlu olarak tasarlanarak üretilebilmekte, aynı seansta hasta ağzına simante edilebilmektedir (Mihailovic ve ark. 2011).

Diş laboratuvarlarına gönderilen protetik işlemlerde; diş hekimleri ve laboratuvar teknisyenleri arasında yüz yüze görüşme gerektiren estetik nüans farklılıkları olabilmektedir. Bu durumlarda, görüntülerin renkli olarak gönderilmesi neticesinde fikir alışverişinin sağlanması hatalı protezlerin yapılmasını önlemeye yardımcı olmakta ve zaman ve paradan açısından tasarruf sağlayabilmektedir (Rocca ve ark. 1999).

Restoratif Tedavi ve Tele Diş Hekimliği

Tele konsültasyon yöntemiyle, özellikle kırsal kesimlerde yaşayan hastalara atravmatik restoratif tedavi (ART) tekniklerinin restoratif amaçla uygulanması sonucunda hangi bireylerde ART tekniğinin uygulanıp hangi bireylerde uygulanmayacağı konusunda uzman hekim görüşleri alınabilmektedir (Sharma ve Jain, 2020).

Restoratif diş hekimliği eğitiminde psikomotor becerilerin geliştirilmesini sağlamak için kullanılan ve öğrencilerin gelişim sürecini daha hızlı ve takip edilebilir kılan *simulator* uygulamaları (Dentsim gibi.), gelecek dönemlerde hastalar üzerinde robotik teknolojilerle de birleşerek tele diş hekimliğinin sağlanabilmesi için ilham kaynağı oluşturabilecek adımlar olarak gösterilmektedir (Buchanan, 2004).

Endodonti ve Tele Diş Hekimliği

Ayırıcı tanı ve periapikal lezyonların tedavilerinin prognozundaki herhangi bir hata; komplikasyonların meydana gelmesine, zaman ve para kaybına neden olabilmektedir. Tele diş hekimliği yöntemlerinin kullanılması ile periapikal lezyonların teşhisi değerlendirilebilir, lezyonların uygun endodontik veya oral cerrahi tedavileri için gerekli planlamalar yapılabilir.

Mobil internet bağlantısı kullanılarak, hastanın röntgen ve fotoğrafları çevrimiçi bir sunucuya yüklenebilir Uzak merkezlerdeki endodonti uzmanları, gelen talep doğrultusunda cep telefonları aracılığıyla bilgilendirilir, dijital görüntüleri

ve beraberindeki dental hikaye verileri değerlendirilir. Teşhis ve tedavi planlaması uzman hekimler tarafından oluşturulduktan sonra değerlendirme çevrimiçi sunucuda yayınlanır, sonrasında alınan yanıtla ilgili olarak konsültasyon talep eden diş hekimi bilgilendirilir (Bhaskar ve ark. 2015).

Periodontoloji ve Tele Diş Hekimliği

Diş çevresi dokuların sessiz ilerleyen bir hastalığı olarak tanımlanabilen periodontal hastalıklar, küresel diş problemleri arasında olmaya devam etmekte, yetişkin popülasyonlarda diş kayıplarının en yaygın nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Bu hastalıkların var olduğu durumlarında erken teşhis, dişlerin ömrünü uzatabilmektedir (Beetstra ve ark. 2008).

Tele periodontoloji, özellikle kırsal veya yetersiz sağlık hizmeti alan bölgelerde yaşayan bireylerin periodontal hastalıklarında teşhis ve tedavi planlamaları ile ağız sağlığı bakımıyla ilgili sorunlarının çözümleri için uzman hekim ile yüz yüze görüşme sağlanmadan telekomünikasyon ve internet tabanlı teknolojilerin uygulanmasına odaklanan tele diş hekimliği dalı olarak tanımlanmaktadır (Avula, 2015).

Tele periodontoloji uygulaması, doğrudan hasta ile uzman hekim arasında olabileceği gibi diş hekimiyle tele konsültasyon yoluyla da olabilmektedir. Diş hekimi, periodontal apsesi olan hastanın tüm bilgilerini (bölgenin radyografisi, ağız içi fotoğrafı, dental çizelgeler ve sağlık geçmişi bilgileri gibi) internet üzerinden periodontoloğa gönderdikten sonra uygun tedavi planlaması uzman hekim tarafından önerilmektedir. Diş hekimi periodontolog tarafından önerilen uygun antibiyotikleri reçete ettikten sonra gerekli gördüğü takdirde hastayı periodontal cerrahi için uzman hekime yönlendirebilir. Sistemik sebeplerden dolayı da diş eti problemleri oluşabilmekte; böyle durumlarda tıp hekimleriyle tele konsültasyon sağlanarak tedavi planlaması yapılabilmektedir. Böylelikle hasta ziyaretleri azaltılarak hasta tedaviye hazırlanmakta ve hastanın akut rahatsızlıkları giderilmektedir (Mittal ve Garg, 2011; Avula, 2015).

Postoperatif cerrahi uygulamaları (iyileşme takibi, postoperatif kanama müdahalesi, sütur alınması, vb.) operasyonun yapıldığı klinikten uzakta, hastanın yakınında konumlanan merkezlerde yapılabilmektedir. 1994'te tele diş hekimliğinin başlangıcı olarak da kabul edilen bir çalışmada, hastaların periodontal cerrahi işlemleri uzman hekim kliniğinde tamamlanmış, operasyon sonrası süturların alınması başka bir merkezde gerçekleştirilmiştir. İyileşme takibi hasta görüntülerinin operatör hekime aktarılmasıyla aynı uzman hekim tarafından yapılmıştır. Hastalar, bu uygulama sayesinde kendilerine oldukça iyi bakım sağlandığını belirtmişlerdir (Rocca ve ark. 1999).

Tele Diş Hekimliği’nde Evde Bakım

Tomuro tarafından ortaya konulan bir terim olan tele diş hekimliğinde evde bakım, “Hane halkı ve sağlık hizmeti sunucuları arasında interaktif video görüntü aktarımına dayalı uzaktan bakım hizmetleri sistemi” olarak tanımlanmaktadır (Tomuro, 2004). Ergoterapistler tarafından sağlanan tele diş hekimliğinde evde bakım eğitim ve öğretim hizmetleri, hastanın genel sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için daha geniş, multidisipliner, kapsamlı bir tele rehabilitasyon sağlama programına entegre edilebilmiştir (Kumar, 2015).

İnteraktif video konferans yöntemlerinin oral hijyen eğitimi için stratejik olarak kullanılması, kaliteli ağız ve diş sağlığı bakımına erişimin iyileştirilmesini ve yetersiz hizmet alan popülasyonlar üzerindeki ağız hastalıkları yükünün azaltılmasını sağlayabilmektedir. Tele diş hekimliğinde evde bakım uygulamalarının halk sağlığı üzerindeki etkileri, koruyucu diş tedavilerine erişimi, yetersiz oral hijyene ve kronik hastalıklara sahip veya engelli bireylere ulaştırmak ve farklı coğrafik bölgelere yayılan nüfuslara uygun oral hijyen hizmetlerini sunmaktır (Kumar, 2015).

Tele Diş Hekimliği’nin Hukuki ve Etik Sorunları

Bazı ülkeler veya eyaletler dişhekimlerinin hastalarının hizmet aldığı ülke veya eyalette ruhsatlı olmasını şart koşabilmektedir (ADA Policy on Teledentistry, 2020). Diş hekimliği hizmetlerinin geleneksel uygulamalarında olduğu gibi, tele diş hekimliğinin de aynı yönerge ve mevzuatlara uygun olarak onaylanması ve belgelenmesi esas alınmaktadır. Tele diş hekimliği ziyaretinin dokümantasyonu, yüz yüze yapılan ziyarete benzer olarak görüşmenin detaylarını içermektedir. Eyalet ve ülke yasalarına uyumu sağlamak için güvenlik önlemleri ve hasta bilgilerinin gizliliğinin korunması gereklidir (Burke ve ark. 2015).

Genel senkronize sanal iletişim için birçok avantaj sağlayan telekomünikasyon platformlarının (Zoom, Google, Skype, vb.) Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Sorumluluk Yasası (HIPAA) ile uyumlu sürümleri olmasına rağmen diş hekimleri tüm ayarların doğru şekilde yapılandırıldığından emin olmalıdır (Park ve ark. 2021).

Yürürlükteki düzenlemelerin gözden geçirilmesi, uygulayıcıların tele diş hekimliği için lisans, dokümantasyon ve elektronik güvenlikle ilgili uygunluklarını belirlemelerine yardımcı olabilir. Tele diş hekimliği aracılığıyla sağlanan sağlık hizmetleri, yüz yüze hizmetlerin tamamlayıcısıdır ve kanıta dayalı diş hekimliğine de uyması beklenmektedir (ADA Policy on Teledentistry, 2020).

Ülkemizde tele tıp hizmetlerinde kişisel verilerin nasıl korunacağı, hizmetin kapsamı ve yükümlülükleri belirsizliğini korumaktadır. 2015 yılında yürürlüğe giren “Tele Sağlık Servisi Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” sağlık yardımı talebinde bulunan seyir halindeki deniz ve hava araçlarını, Türk Arama Kurtarma Bölgesi içerisinde uzaktan tıbbi danışmanlık yapacak sağlık hizmetleri ile ilgili faaliyetleri kapsamaktadır. Yine 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge ile “e-Nabız ile Tele tıp ve Tele radyoloji Sistemi” kurulmuştur. Bu iki madde haricinde tele tıp yolu ile sunulabilecek sağlık hizmetlerinin işleyişine ilişkin henüz bir düzenleme bulunmamaktadır (Çapacı ve Özkaya, 2020).

EHK'ler, günümüz diş kliniklerinin çoğunluğunda yaygın kullanılan klinik yönetim aracı haline gelmiştir. EHK'ler, büyük miktarda verinin yönetimini kolaylaştırarak diş hekimine, hasta kayıtlarını kâğıt yığını yerine uygun bir veri aracı ile iletilmesini sağlamaktadır (Kumar, 2015). Birçok diş hekimi, EHK'lerin zaman kazandırarak 21. yüzyılın sağlık hizmetlerinde yeri doldurulamaz bir yardımcı olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte sağladığı tüm faydalara rağmen, sağlık hizmetlerinde kullanılmasının yarattığı birçok zorluk ve etik sorun bulunmaktadır. Hasta verilerinin erişilebilirliğini ve taşınabilirliğini arttırmasından dolayı diğer sistemlerle daha bağlantılı hale geldikçe ve yaygın olarak kullanıldıkça etik sorunlar da muhtemelen artmaktadır (Sittig ve Singh, 2011).

Hasta bilgilerinin EHK ile hekimler arasında paylaşılması, önemli sağlık bilgilerine anında erişim sağlayabilerek zaman tasarrufu yaratmaktadır. Ancak klinisyenler, başkalarına zarar vermeyerek hasta mahremiyetini korumak için özenle çalışmak, bilgisayarı ve EHK'yi hasta tedavi alanlarına getirmenin yarattığı zorlukları ele alacak klinik protokoller geliştirmek gibi temel etik ilkeleri uygulamalıdır (Nielsen ve ark. 2013).

Hasta verilerinin gizliliğiyle ilgili yasal ve etik konular küresel düzeyde kesinlik sağlanarak uygulanmalıdır. Hastadan görüntü alabilmek için hastalara görüntülerin nasıl ve ne amaçla kullanılacağı tam olarak açıklanarak aydınlatılmış onamları alınmalıdır (Burke ve ark. 2015). Mevcut bilgilendirilmiş onam formları, tüm hastalar için tele diş hekimliğini de ele alacak şekilde değiştirilmeli ya da sanal hizmete başlamadan önce ek bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Diş hekimliği uygulama mevzuatları tarafından izin verilen ülkelerde, asgari düzeyde sözlü bilgilendirilmiş onam alınmalı ve belgelenmelidir (Eastern Dentists Insurance Company, 2020).

Tele dış hekimliği için kurulan tüm altyapı sistemleri, tele dış hekimliği uygulamasının başarısındaki en önemli faktörlerden birini oluşturan hastalar tarafından yüklenen kayıtları, veri gizliliği ve güvenliği ilkesine göre korumalıdır (Leite ve ark. 2020). Ayrıca tele sağlık sistemleri, hekim olmayan kullanıcıların hastaları yanlış yönlendirmesini engellemek amacıyla hekimlerin kimlik bilgilerini doğrulayan (elektronik imza gibi kişinin kendisine ait şifreyle sisteme giriş yapılması gereken) lisanslı sistemlere sahip olmalıdır (Marquez ve ark. 2020).

Tele Dış Hekimliği'nin Geleceği

Nüfusun ve hastalıkların artmasıyla sağlık hizmetlerinin ülkelere olan maliyetleri de her geçen yıl katlanarak artış göstermektedir. Bu sebeple ülkeler daha akılcı sağlık politikaları izlemeye yönelmektedir. Bu konuda tele tıp ve tele dış hekimliği maliyetlerin azaltılmasında ve sektörün bu yöne kaymasında en olası seçenek olarak görünmektedir. Fortune Business Insights tarafından yakın zamanda yayınlanan bir rapor, tele sağlık pazarının Kuzey Amerika'da hakimiyet kurarak 2018'de 34 milyar ABD dolarından; 2026'da 185 milyar ABD dolarına çıkacağını öngörmektedir (Insights Fortune Business, 2019). Tele dış hekimliğinin tele sağlık uygulamalarındaki payının son yıllarda azımsanmayacak şekilde artması bu açıdan değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Avustralya'da yapılan bir araştırma ise, çocuklarda çürük risk seviyelerinin belirlenmesi ve önleyici hizmetlerin devreye alınabilmesi adına yapılan taramalar için tele dış hekimliğinin uygulanması halinde yılda 40 milyon dolara kadar potansiyel tasarruf olacağı bildirilmiştir (Estai ve ark. 2017).

Tele dış hekimliği uygulamalarının, ilerleyen dönemlerde daha yoğun bir şekilde ağız-dış sağlığı hizmetlerinin kullanımını artırma, maliyetleri azaltma ve sağlık sonuçlarını iyileştirme imkânı sağlayacağı düşünülmektedir (Daniel ve Kumar, 2014). Tele dış hekimliğinin geleceği, dış hekimliği fakültelerinde, toplum sağlığı merkezlerinde, birinci basamak sağlık kurumlarında ve diğer kuruluşlarda tele dış hekimliği programlarının geliştirilmesini sağlayacak devlet desteğiyle mümkündür (Kumar, 2015).

Teknolojide gelecek dönemlerde beklenen gelişmeler; klinik karar desteği, kalite ve güvenlik değerlendirmesi, hastanın evden sağlık bakım hizmetleri, ilaç reçetesi ve simülasyon eğitimi gibi tıpta görülen ilerlemeler dahil olmak üzere tele dış hekimliğinin daha birçok şekilde kullanılmasını sağlayacaktır (Friction ve Chen, 2009). Hatta uygulayıcı, tele dış hekimliği alanında meydana gelen tüm teknolojik gelişmelerle sanal olarak ağız ve dış sağlığı kliniklerine bağlanabilmektedir. Ayrıca gelecekte robotize aletlerin uzaktan tele operatif kontrolünün de sağlanabileceği düşünülmektedir (Jain ve ark. 2013).

Tele diş hekimliği, gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetlerine, eğitime ve tedaviye daha iyi erişim için kullanılan bir araçtır. Tele diş hekimliği, özellikle okul temelli programlar, çürük risk değerlendirmesi ve yönetimi, tele diagnoz, oral hijyen eğitimi, sevkler, tedavi öncesi ve sonrası hasta takibi, hekimlere yönelik kurslar, toplum taramaları, tele triyaj ve tele konsültasyon için oldukça umut vaat eden bir sistemdir.

Tele diş hekimliğinin kullanımı, henüz ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmemesine karşın uygulanması sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği için gereklidir. Tele diş hekimliği, erken teşhisi geliştirerek, ağız hastalıklarının zamanında tedavisini kolaylaştırarak ve meslektaşlarla iletişim kurarak ağız sağlığı bakımını iyileştirmek için yeni fırsatlar sunmaktadır. Yetersiz hizmet erişiminin olduğu topluluklarda, maliyet gerektirdiği kırsal alanlarda ve multidisipliner çalışmaları geliştireceği için diş hekimliği fakültelerinde önemli potansiyele sahip olan tele sağlık ve tele diş hekimliği kullanımlarının desteklenmesi gereklidir. Bu sayede, coğrafik ayrımın ve sağlık hizmetlerindeki eşitsizliklerin ortadan kaldırılması sağlanabilmektedir.

Tele diş hekimliğinin potansiyeli çok büyüktür; ancak mevcut ağız ve diş sağlığı sisteminin önemli bir eksikliği, sağlığın teşviki ve geliştirilmesindeki yeniliklerden ve insanların kendi ağız ve diş sağlıkları için nasıl daha fazla sorumluluk üstlenebileceklerini etkileyebilecek e-teknolojilerden yararlanamamasıdır. Bu başarısızlık, yenilikçi araştırmaların yetersizliğinden de etkilenmektedir.

KAYNAKLAR

- ADA (2017), Appropriate Use of Teledentistry Chapter 18.32, 18.130, and 70.02 RCW, RCW 48.43.735, 41.05.700 Chapter 246-817 and 246-16 WAC and American Dental Association
- ALABDULLAH JH & DANIEL SJ. (2018), A systematic review on the validity of teledentistry. *Telemedicine and e-Health*, 24(8), 639-48.
- ALMAZROOA SA, MANSOUR GA, ALHAMED SA, ALI SA, AKEEL SK, ALHINDI NA, FELEMBAN OM, MAWARDI HH & BINMADI NO. (2021), The application of teledentistry for Saudi patients' care: A national survey study. *Journal of Dental Sciences*, 16(1), 280-286.
- ALSHAYA MS, ASSERY MK, PANI SC. (2020), Reliability of mobile phone teledentistry in dental diagnosis and treatment planning in mixed dentition. *Journal of Telemedicine and Telecare*, (1-2), 45-52.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. AAPD (2020), Behavior guidance for the pediatric dental patient. The reference manual of pediatric dentistry. Chicago, III: American Academy of Pediatric Dentistry, p. 292e310.
- AMERICAN TELEMEDICINE ASSOCIATION (2020). Telehealth: Defining 21st Century care. Arlington, Va.: American Telemedicine Association. Available at: "https://f.hubspotusercontent30.net/hubfs/5096139/Files/Resources/ATA_Telehealth_Taxonomy_9-11-20.pdf " . (Accessed on June 16, 2021)
- AVULA H. (2015), Tele-periodontics-Oral health care at a grass root level. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(5), 589.
- AZIZ SR & ZICCARDI VB. (2009), Telemedicine using smartphones for oral and maxillofacial surgery consultation, communication, and treatment planning. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 2505–2509.
- BEEETSTRA S, DERKSEN D, RO M, POWELL W, FR, DE & KAUFMAN A. (2008), A “health commons” approach to oral health for low-income populations in a rural state. *American Journal of Public Health*, 98(1), 89-90.
- BHASKAR DJ, AGALI RC, GUPTA V, JAIN A, GARG Y & JAİN R. (2015), Teledentistry: An Overview. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 3(2), 88-91.
- BOYE U, WILLASEY A, WALSH T, TICKLE M, PRETTY IA. (2013), Comparison of an intra-oral photographic caries assessment with an established visual caries assessment method for use in dental epidemiological studies of children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 41(6), 526-33.
- BUCHANAN JA. (2004), Experience with virtual reality-based technology in teaching restorative dental procedures. *Journal of Dental Education*, 68(12), 1258–65.

- BURKE BL, HALL RW, DEHNEL PJ, ALEXANDER JJ, BELL DM, BUNIK M & KILE JR. (2015), Telemedicine: pediatric applications. *Pediatrics*, 136(1), e293-e308.
- CHEN JW, HOBDELL MH, DUNN K, JOHNSON KA & ZHANG J. (2003), Teledentistry and its use in dental education. *The Journal of the American Dental Association*, 134(3), 342-6.
- ÇAPACI M & ÖZKAYA S. (2020), COVID-19 pandemi döneminde tele-tıp uygulamaları. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 25(Special Issue on COVID 19), 260-2.
- DA COSTA CB, PERALTA FDS & FERREIRA DE MELLO ALS. (2020), How has teledentistry been applied in public dental health services? An integrative review. *Telemedicine and e-Health*, 26(7), 945- 54.
- DALESSANDRI D, SANGALLI L, TONNI I, LAFFRANCHI L, BONETTI S, VISCONTI L, SIGNORONI A & PAGANELLI C. (2021), Attitude towards Telemonitoring in Orthodontists and Orthodontic Patients. *Dentistry Journal*, 9(5), 47.
- DANIEL SJ, WU L & KUMAR S. (2013), Teledentistry: a systematic review of clinical outcomes, utilization and costs. *American Dental Hygienists' Association*, 87(6), 345-52.
- DANIEL SJ & KUMAR S. (2014), Teledentistry: a key component in access to care. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 14(1), 201-8.
- DAVIES A, HOWELLS R, LEE SM, SWEET CJ & DOMINGUEZ-GONZALEZ S. (2021), Implementation of photographic triage in a paediatric dental, orthodontic, and maxillofacial department during COVID-19. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 31(4), 547e53.
- DUKA M, MIHAILOVIC B, MILADINOVIC M, JANKOVIC A & VUJICIC B. (2009), Evaluation of telemedicine systems for impacted third molars diagnosis. *Vojnosanit Pregl*, 66, 985-91.
- EASTERN DENTISTS INSURANCE COMPANY. EDIC (2020), Risk management within your control: Teledentistry 2020. Available at: https://www.edic.com/status/EDIC_Teledentistry_Guidlines.pdf. [Accessed 4 January 2022].
- ESTAI M, KANAGASINGAM Y, HUANG B, SHIIKHA J, KRUGER E & BUNT S. (2017), Comparison of a smartphone-based photographic method with face-to-face caries assessment: a mobile teledentistry model. *Telemedicine and e-Health*, 23(5), 435-40.
- FLORES APDC, LAZARO SA, MOLINA-BASTOS CG, GUATTINI VLDO, UMPIERRE RN, GONÇALVES MR & CARRARD VC. (2020), Teledentistry in the diagnosis of oral lesions: A systematic review of the

- literature. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 27(7), 1166-72.
- FOLKE LE. (2001), Teledentistry. An overview. *Texas Dental Journal*, 118(1), 10-8.
- FOSTER MV & SETHARES KA. (2014), Facilitators and barriers to the adoption of telehealth in older adults: an integrative review. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*, 32(11), 523-33.
- FRICTON J & CHEN H. (2009), Using teledentistry to improve access to dental care for the underserved. *Dental Clinics of North America*, 53(3), 537-48.
- GIRAUDEAU N, INQUIMBERT C, DELAFOY R, TRAMINI P, VALCARCEL J & MEROUEH F. (2017), Teledentistry, new oral care tool for prisoners. *International Journal Of Prisoner Health*, 12, 13(2), 124-34.
- GIRAUDEAU N, VALCARCEL J, TASSERY H, LEVALLOIS B, CUISINIER F & TRAMINI P. (2014), E-DENT orthodontic: oral teleconsultation in nursing home. *European Research in Telemedicine*, 3(2), 51-6.
- HERCE J, LOZANO R, SALAZAR CI, ROLLON A, MAYORGA F & GALLANA S. (2011), Management of impacted third molars based on telemedicine: a pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69, 471-5.
- INSIGHTS, FORTUNE BUSINESS (2019), Fortune Business Insights. Pune, India.
- IRVING M, STEWART R, SPALLEK H & BLINKHORN A. (2018), Using teledentistry in clinical practice as an enabler to improve access to clinical care: A qualitative systematic review. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(3), 129-46.
- JAIN A, BHASKAR DJ, GUPTA D, AGALI C, GUPTA V & KARIM B. (2013), Teledentistry: Upcoming Trend in Dentistry. *Journal of Advanced Medical & Dental Sciences Research*, 1(2), 112-5.
- JAMPANI ND, NUTALAPATI R, DONTULA BSK & BOYAPATI R. (2011), Applications of teledentistry: A literature review and update. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 1(2), 37.
- KOPYCKA-KEDZIERAWSKI DT, AUINGER P, BILLINGS RJ & WEITZMAN M. (2008), Caries status and overweight in 2-to 18-year-old US children: findings from national surveys. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 36(2), 157-67.
- KOPYCKA-KEDZIERAWSKI DT & BILLINGS RJ. (2006), Teledentistry in inner-city child-care centres. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 12(4), 176-81.
- KOPYCKA-KEDZIERAWSKI DT, BILLINGS RJ & MCCONNOCHIE KM. (2007), Dental screening of preschool children using teledentistry: a feasibility study. *Pediatric Dentistry*, 29(3), 209-13.

- KOPYCKA-KEDZIERAWSKI DT, MCLAREN SW & BILLINGS RJ. (2018), Advancement of teledentistry at the University of Rochester's Eastman Institute for Oral Health. *Health Affairs*, 37(12), 1960-6.
- KUMAR S. (2015), *Teledentistry.1*, New York, USA: Springer International Publishing.
- LANG T, STAUFER S, JENNES B & GAENGLER P. (2014), Clinical validation of robot simulation of toothbrushing-comparative plaque removal efficacy. *BMC Oral Health*, 14(1), 1-9.
- LEITE H, HODGKINSON IR & GRUBER T. (2020), New development: 'Healing at a distance'—telemedicine and COVID-19. *Public Money & Management*, 40(6), 483-5.
- LOVE J. (2020), Oral-B Bluetooth Connectivity Explained, Retrieved from <https://www.electriceeth.co.uk/oral-b-bluetooth-connectivity-explained/> (Accessed 22 December 2021)
- MACHADO RA, DE SOUZA NL, OLIVEIRA RM, MARTELLI JÚNIOR H, BONAN PRF. (2020), Social media and telemedicine for oral diagnosis and co-unselling in the COVID-19 era. *Oral Oncology*, 105, 104685.
- MANDALL NA, O'BRIEN KD, BRADY J, WORTHINGTON HV & HARVEY L. (2005), Teledentistry for screening new patient orthodontic referrals. *British Dental Journal*, 199(10), 659–662.
- MANIGANDAN T. (2020), Effects Of Covid 19 On Dentistry-A Review. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(8), 1709-14.
- MARIÑO R & GHANIM A. (2013), Teledentistry: a systematic review of the literature. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 19(4), 179-83.
- MARIÑO R, HOPCRAFT M, TONMUKAYAKUL U, MANTON D, MARWAHA P, STANIERI A & CLARKE K. (2014), Teleconsultation/telediagnosis using teledentistry technology: a pilot feasibility study. *International Journal on Advances in Life Sciences*, 6(3-4), 291-9.
- MÁRQUEZ G, ASTUDILLO H & TARAMASCO C. (2020), Security in Telehealth Systems From a Software Engineering Viewpoint: A Systematic Mapping Study. *IEEE Access*, 8, 10933-50.
- MATUSCHEK C, MOLL F, FANGERAU H, FISCHER JC, ZÄNKER K, VAN GRIENSVEN M & HAUSSMANN J. (2020), Face masks: benefits and risks during the COVID-19 crisis. *European Journal of Medical Research*, 25(1), 1-8.
- MCLAREN SW, KOPYCKA-KEDZIERAWSKI DT & NORDFELT J. (2017), Accuracy of teledentistry examinations at predicting actual treatment modality in a pediatric dentistry clinic. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 23(8), 710-5.

- MESKO B. (2017), The Guide to the Future of Medicine, Retrieved from <https://medicalfuturist.com/guide-future-of-medicine/>. (Accessed 12 December 2021)
- MIHAILOVIC B, MILADINOVIC M & VUJICIC B. (2011), Telemedicine in Dentistry. *Advances in Telemedicine: Applications in Various Medical Disciplines and Geographical Regions*, 2011, 215-30.
- MITTAL S & GARG S. (2011), Teledentistry a new trend in oral health. *International Journal of Clinical Cases and Investigations*, 2, 49–53.
- MOROSINI IDE A, DE OLIVEIRA DC, FERREIRA FDE M, FRAIZ FC & TORRES-PEREIRA CC. (2014), Performance of distant diagnosis of dental caries by teledentistry in juvenile offenders. *Telemedicine and e-Health*, 20(6), 584-9.
- MOYLAN HB, CARRICO CK, LINDAUER SJ & TUFEKCI E. (2019), Accuracy of a smartphone-based orthodontic treatment–monitoring application: A pilot study. *The Angle Orthodontist*, 89(5), 727-33.
- NIELSEN BA, BAUM RA & SOARES NS. (2013), Navigating ethical issues with electronic health records in developmental-behavioral pediatric practice. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 34(1), 45–51.
- PARK JH, KIM JH, ROGOWSKI L, AL SHAMI S & HOWELL SEI. (2021), Implementation of teledentistry for orthodontic practices. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 10(1), 9-13.
- PARYAB M. & ARAB Z. (2014), The effect of Filmed modeling on the anxious and cooperative behavior of 4-6 years old children during dental treatment: A randomized clinical trial study. *Dental Research Journal*, 11(4), 502.
- PENTAPATI KC, MISHRA P, DAMANIA M, NARAYANAN S, SACHDEVA G & BHALLA G. (2017), Reliability of intra-oral camera using teledentistry in screening of oral diseases- Pilot study. *The Saudi Dental Journal*, 29(2), 74-7.
- QUEYROUX A, SARICASSAPIAN B, HERZOG D, MULLER K, HERAFA I & DUCOUX D. (2017), Accuracy of teledentistry for diagnosing dental pathology using direct examination as a gold standard: results of the tel-e-dent study of older adults living in nursing homes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(6), 528-32.
- REID CHASSIAKOS YL, RADESKY J, CHRISTAKIS D, MORENO MA & CROSS C. (2016), Council on communications and media. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics*, 138(5), e20162593.
- ROCCA MA, KUDRYK VL, PAJAK JC, MORRIS T. (1999), The evolution of a teledentistry system within the Department of Defense. *Proc AMIA Symp.* 1999, 921-4.

- ROISIN LC, BRÉZULIER D & SOREL O. (2016), Remotely-controlled orthodontics: fundamentals and description of the Dental Monitoring system. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*, 19(4), 408.
- SACCOMANNO S, QUINZI V, SARHAN S, LAGANÀ D & MARZO G. (2020), Perspectives of teleorthodontics in the COVID-19 emergency and as a future tool in daily practice. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 21(2), 157-62.
- SCHEERMAN JFM, HAMILTON K, SHARIF MO, LINDMARK U & PAKPOUR AH. (2020), A theory-based intervention delivered by an online social media platform to promote oral health among Iranian adolescents: a cluster randomized controlled trial. *Psychology & Health*, 35(4), 449-66.
- SHARMA H, SUPRABHA BS & RAO A. (2021), Teledentistry and its applications in paediatric dentistry: A literature review. *Pediatric Dental Journal*, 31(3), 203-15.
- SHARMA A. & JAIN MB. (2020), Pediatric Dentistry during Coronavirus Disease-2019 Pandemic: A Paradigm Shift in Treatment Options. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 13(4), 412.
- SILVA BM, RODRIGUES JJ, DE LA TORRE DÍEZ I, LÓPEZ-CORONADO M & SALEEM K. (2015), Mobile-health: A review of current state in 2015. *Journal of Biomedical Informatics*, 56, 265-72.
- SITTIG DF & SINGH H. (2011), Legal ethical, and financial dilemmas in electronic health record adoption and use. *Pediatrics*, 127(4), e1042-7.
- STRIPPEL H. (2008), Oral Health Policies. In: Kirch W. (eds) *Encyclopedia of Public Health*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_2452
- TAN SHX, LEE CKJ, YONG CW & DING YY. (2021), Scoping review: Facilitators and barriers in the adoption of teledentistry among older adults. *Gerodontology*, 38(4), 351-65. <https://doi.org/10.1111/ger.12588>
- TIFFANY B, BLASI P, CATZ SL & MCCLURE JB. (2018), Mobile apps for oral health promotion: content review and heuristic usability analysis. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(9), e11432.
- TOMURO K. (2004), Oral home telecare tutorials for the community-dwelling elderly. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 51(3), 165-71.
- TSICHLAKI A, CHIN SY, PANDIS N & FLEMING PS. (2016), How long does treatment with fixed orthodontic appliances last? A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 149(3), 308-18.
- UNDERWOOD B, BIRDSALL J & KAY E. (2015), The use of a mobile app to motivate evidence-based oral hygiene behaviour. *British Dental Journal*, 219(4), E2-E2.

- VAIDYA S, LIMBU S & MALLA M. (2021), Virtual Dental Care-Pediatric Tele-dentistry. *Journal of Nepalese Association of Pediatric Dentistry*, 2(1), 45-8.
- VISWANATHAN, A., PATEL, N., VAIDYANATHAN, M., & BHUJEL, N. (2022), Utilizing teledentistry to manage cleft lip and palate patients in an outpatient setting. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 59(5), 675-9.
- WALLACE CK, SCHOFIELD CE, BURBRIDGE LAL & O'DONNELL KL. (2021), Role of teledentistry in paediatric dentistry. *British Dental Journal*, 25, 1-6.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO (2016), Global diffusion of eHealth: Making universal health coverage achievable, *Report of the third global survey on eHealth*.
- YILMAZ A & GUVEN A. (2017), Wireless Patient Monitoring System. *Electronic Letters on Science and Engineering*, 13(1), 16-30.



BÖLÜM 31

İneklerde *Escherichia Coli* ve *Staphylococcus Aureus* Nedenli Mastitis İnsidensi ve Antibiyotik Dirençlilikleri

Aslıhan Ayalp Erkan¹ & Mustafa Hamza²
Barış Güner³

¹ Doktora Öğrencisi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir, ORCID: 0000-0002-7822-5467

² Veteriner Hekim, ORCID:0009-0000-2375-5914

³ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir, ORCID: 0000-0001-6414-6752

GİRİŞ

Mastitis, süt sığırı yetiştiriciliğinde süt verimi ve kalitesini düşürerek, yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle işletmelere ekonomik zarar vermektedir. Tedavisi zor olup meme dokusunda kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, mastitisi önleyici ve kontrol edici programların düzenli uygulanması büyük önem taşımaktadır. Mastitise neden olan patojenler çoğu antibiyotiğe karşı dirençli hale gelip tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların yayılmasına ve insan sağlığını tehdit etmesine yol açmaktadır. Dolayısıyla, etkili bir tedavi için mastitis etkenlerinin izole edilmesi ve uygun antibiyotik seçimi gerekmektedir.

Bu kitap bölümünde, Türkiye ve Dünya’da mastitise yol açan *Staphylococcus aureus* ile *Escherichia coli* insidansını ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılığı hakkında bilgi verilecektir.

1. MASTİTİS

Mastitis, meme dokularının mikroorganizmalar veya travma, sıcak-soğuk etkisi ve kimyasal ajanlar gibi enfeksiyon dışı nedenlerle yangılanmasıdır. Bu durum, alveol epitel hücre gelişimini bozarak süt üretimini azaltmakta ve somatik hücre sayısının (SHS) artmasına yol açmaktadır. Mastitis, klinik ve subklinik olarak iki formda görülmektedir. Klinik formda meme ve sütte gözle görülür belirtiler ortaya çıkmakta, bu da teşhisi kolaylaştırmaktadır. Ancak subklinik formda dışarıdan belirti olmadığı için teşhisi zor olmaktadır. Tedavisi zor ve maliyetli olup meme dokusunda kalıcı hasara, süt veriminde ve reproduktif performansta azalmaya neden olarak ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. Dünya çapında, klinik mastitisin ekonomik kayıplarına ilişkin yayınlanmış tahminler, bir çiftlikteki inek başına 61-97 euro arasında değişmekte ve ülkeler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır (Tommasoni ve ark., 2023; Rişvanlı ve Kalkan, 2001). Ülkemizde tedavi maliyetlerinin %38’i mastitise ayrılmaktadır (Sekkin ve Kum, 2010). Subklinik mastitisin yaygın olması ve fark edilmemesi verim kaybını artırmaktadır (Tommasoni ve ark., 2023). Türkiye’de subklinik mastitis yeterince ciddiye alınmamakta ve ekonomik kayıplara dair veri sınırlıdır (Yalçın, 2000).

1.1. Mastitise Predispoze Faktörler

Mastitis oluşumunda meme anatomisi, yaralanmalar, hayvanın yaşı, ırkı, laktasyon dönemi, sağıım hijyeni ve çevre temizliği gibi faktörler etkili olmaktadır (Stanek, Żółkiewski ve Januś, 2024). Meme yapısı enfeksiyonları mekanik olarak engellemektedir. Ancak hasar durumunda patojenler meme dokusuna kolayca gi-

rebilmektedir. Yaş ve laktasyon sayısı arttıkça meme savunma gücü düşüp enfeksiyon riski artmaktadır. Bazı mikroorganizmalar mevsimsel olarak mastitise neden olmaktadır. Örneğin yaz mastitisleri (*Streptococcus uberis*) sıcak aylarda görülmektedir. Ahırda kalabalık ve yetersiz alan olması, travma ve stres yaratarak enfeksiyon riskini artırmaktadır (Cobirka, Tancin ve Slama, 2020).

1.2. Mastitise neden olan mikroorganizmalar

Mastitis, etiyolojisine göre çevresel ve bulaşıcı, semptomlara göre klinik ve subklinik olarak sınıflandırılabilir (Cobirka ve ark., 2020). Başlıca bulaşıcı mastitis patojenleri arasında *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus agalactiae* (*Str. agalactiae*) ve *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) bulunmaktadır. Çevresel mastitis patojenleri arasında koliformlar (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Citrobacter*), çevresel streptokoklar (*Streptococcus uberis* ve *Streptococcus dysgalactiae*), *Trueperella pyogenes* ve *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Aerococcus*, *Listeria*, maya ve *Prototheca* gibi çok çeşitli organizmalar bulunmaktadır (Abdi ve ark., 2021).

1.2.1. Bulaşıcı mikroorganizmalar

Mastitise neden olan başlıca bulaşıcı mikroorganizmalar *S. aureus*, *Str. agalactiae*, *Corynebacterium bovis* ve *M. bovis*'tir. Bu patojenler, özellikle subklinik mastitise yol açmaktadır; bu durumda tank sütünde SHS yüksek, ancak toplam bakteri sayısı genelde düşüktür. Hijyen, koruyucu önlemler ve teat dipping uygulamaları ile bu enfeksiyonların önüne geçilebilmektedir (Cobirka ve ark., 2020). Son yıllarda ve özellikle süt çiftçiliği endüstrileri daha gelişmiş ülkelerde, bulaşıcı mastitisin yaygınlığı önemli ölçüde azalırken, çevresel mastitisin görülme sıklığı artmıştır (Barkema ve ark., 2015).

1.2.1.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar, mastitis vakalarının %60-70'inde etkilidir. Tavşan plazmasını koagüle etme özelliklerine göre koagülaz pozitif (*S. aureus*, *S. intermedius*) ve negatif olarak sınıflandırılmaktadır (Baştan, 2019).

Staphylococcus aureus, Gram pozitif, sağlıklı ineklerin derisinde, özellikle meme ucunda bulunan bir bakteridir. Enfekte memelere sağım makineleri, sağımcıların elleri ve meme kurulama havluları aracılığıyla bulaşma şekillenmektedir (Cobirka ve ark., 2020). Ülkemizde ve dünyada sık izole edilen etkenlerdir (Guner ve ark., 2024; Duman, 2022; Abdi ve ark., 2021; Dyson ve ark., 2022). *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar süt sığırlarında en büyük mastitis sorunu olmaya devam etmekte, çünkü laktasyon sırasında antibiyotik kullanılarak tedavi oranı çok düşük olmakta ve birçok durumda enfeksiyonlar kronik hale gelerek

etkilenen hayvanlar sıklıkla itlaf edilmektedir (Khan ve Khan, 2006). Bu patojenin neden olduğu mastitis, yalnızca yeni enfeksiyonların önlenmesi ve etkilenen hayvanların sürü dışı edilmesiyle başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilir. *S. aureus* mastitisi genellikle subklinik seyretse de bazen akut enfeksiyonlara yol açabilir ve subklinik mastitislerin %30-40'ında etkindir (Baştan, 2019). Klinik vakalarda meme lobunda gangrene kadar ilerleyen hasarlar oluşabilmektedir (Vural, Ergün ve Özenç, 2016). Meme sağlığı kontrol programları ile *S. aureus* enfeksiyonları önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Ancak suşların sahip olduğu özellikler ve işletmede kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç mastitisin şiddetini ve görülme sıklığını etkilemektedir (Vural ve ark., 2016).

Stafilokoklar, biyofilm oluşturarak çevre koşulları, antimikrobiyaller ve bağışıklık sistemi karşısında dirençlerini artırmaktadır (Schlegelova ve ark., 2008). Biyofilm oluşumu yüzeye tutunma, yapışma, kolonizasyon ve kopma aşamalarında gerçekleşmektedir ve bakteriler arası "quorum sensing" mekanizmasıyla düzenlenmektedir (Donabedian, 2003). *S. aureus* suşları, biyofilm direncini artıran icaADBC ve Biofilm Associated Protein (BAP) genlerine sahiptir. Özellikle BAP geni, kronik mastitis vakalarında güçlü biyofilm yapısı oluşturarak hastalığın tedavisini zorlaştırmaktadır (Cucarella ve ark., 2001).

Tablo 1. Türkiye’de *S. aureus* İnsidensi

Çalışma	Örnek sayısı (n)	Görülme oranı (%)
Guner ve ark., 2024	623	3,1
Kurt, 2023	57	10,5
Tekkal, 2022	75	17,9
Duman, 2022	100	11,0
Çelik, Sur ve Çetin, 2021	178	3,9
Sur, 2019	200	15,5
Özavcı ve ark., 2017	174	4,6
Koçyiğit, 2016	125	3,9
Genç, 2015	100	28,0
Kaynarca, 2009	339	46,1
Abay ve Bekyürek, 2004	123	45,5
Rişvanlı ve Kalkan, 2001	445	57,1

Tablo 2. Dünya’da *S. aureus* İnsidensi

Çalışma	Örnek sayısı (n)	Görülme oranı (%)
Alanis ve ark., 2022	5161	3,1
Lopes ve ark., 2022	41	17,0
Belay, Mohammed ve Seyoum, 2022	64	42,6
Abdi ve ark., 2021	193	34,2
Awandkar, Kulkarni ve Khode, 2022	110	9,1
Dyson ve ark., 2022	2572	10,6
Brennecke ve ark., 2021	70	5,7
Jong ve ark., 2018	934	20,6
Kuehn ve ark., 2013	122	8,4

Koagulaz negatif stafilokoklar (KNS), tavşan plazmasını koagüle etmedikleri için koagulaz pozitif stafilokoklardan ayrılmaktadır. *Staphylococcus chromogens*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus hyicus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi türler, genellikle subklinik mastitise neden olup şiddetli yangı oluşturmamaktadır. Düvelerde doğum öncesi kontrollerde KNS oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir. Bu etkenler, sağlıklı ineklere göre sütlerde 2-3 kat daha fazla SHS artışına yol açmaktadır. Sağım sonrası meme daldırma işleminin yapılması, KNS kaynaklı mastitis oranını artırmaktadır. Ayrıca, KNS'lerin birçok antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle koruma önlemleri alınması önemlidir (Baştan, 2019; Vural ve ark., 2016).

1.2.1.2. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae, gram pozitif, hareketsiz, kapsüllü ve fakültatif anaerobik bir bakteridir. Sadece meme dokusu ve sütte yaşayabilir; enfeksiyon kaynakları arasında altlık, sağım ekipmanları, memeler ve sağımçıların elleri bulunmaktadır. Düveler, enfekte inekleri emerek bulaşma şekillenebilmektedir. *Str. agalactiae*, yüksek bulaşıcılığı, hızlı yayılması ve sessiz yapısıyla bilinmektedir (Cobirka ve ark., 2020). Bu bakteri genellikle kronik ve subklinik meme enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Ancak %10-15 oranında akut klinik semptomlar da gözlemlenebilmektedir. Yüksek bulaşıcılık özellikleri sayesinde, enfekte ineklerin meme loblarından kaynaklanan SHS tank sütünde 100.000 hücre/ml'ye kadar çıkabilmektedir. Enfekte meme loblarının SHS değerleri ise 1.000.000 ile 10.000.000 hücre/ml arasında değişmektedir (Philpot ve Nickerson, 2000).

Subklinik mastitise neden olan en önemli streptokok türü *Str. agalactiae*'dir. Teat-dipping uygulaması, sağım hijyenine dikkat edilmesi ve etkili kuru dönem tedavisi, bu bakterinin neden olduğu mastitis oranını %89-98 oranında azaltmaktadır. Sağımdan sonra yapılan teat-dipping, kontagiyöz mastitisi, sağımdan önce

yapılan ise çevresel etkenlerden kaynaklanan mastitisi önemli ölçüde azaltmaktadır (Philpot ve Nickerson, 2000; Cobirka ve ark., 2020).

1.2.1.3. *Corynebacterium bovis*

Minör mastitis etkenlerinden biridir ve sütçü ineklerde meme kanallarının epitelileri içinde bulunup kommensial olarak yaşamaktadır. Genellikle subklinik mastitise neden olmaktadır. Mastitise neden olmaktan çok, orada bulunmasıyla meydana getirdiği hafif enfeksiyonla memeyi diğer enfeksiyonlardan koruduğu düşünülmektedir (Gonçalves ve ark., 2016). Kuru dönemde ise aynı meme loblarını başka enfeksiyonlara duyarlı hale getirdiği ve bu dönemde başka etkenlerle enfekte olan memenin bu etkenin koruyucu etkisini gizlediği bildirilmiştir (Bradley ve Green, 2004).

1.2.1.4. *Mycoplasma bovis*

Mycoplasma bovis, hücre duvarı olmayan (hücre duvarına etkili antibiyotiklerle tedavi edilemeyen) ve hücre içi olarak farklı hücrelerde yaşayabilen bulaşıcı bir etkidir (Vural ve ark., 2016). Sürüdeki hayvan sayısına bağlı olarak, mastitis oranı %2.1 ile %21.7 arasında değişmektedir (McCluskey, Lombard ve Hirst, 2003). Enfekte ya da asemptomatik hayvanların sürüye katılması salgınlara neden olmaktadır (Punyapornwithaya ve ark., 2010). Buzağı beslemesinde atık sütlerin kullanılması da enfeksiyonun ortamdan uzaklaştırılmadan tekrar sürü içinde yayılmasına neden olmaktadır (Foster ve ark., 2009). *Mycoplasma bovis* enfeksiyonları klinik ve subklinik mastitise neden olmaktadır (Baştan, 2019; Barberio ve ark., 2016). Mastitis genellikle ani başlayıp birden fazla meme lobunu etkileyebilmektedir. Uzun süreli antibiyotik tedavilerine yanıt vermemektedir (Nicholas, Fox ve Lysnyansky, 2016). Koruma ve kontrol için hasta hayvanların sürüden çıkarılması, sağım hijyenine dikkat edilmesi ve yeni hayvanların test edilerek alınması önemlidir (Lysnyansky ve ark., 2016; Baştan, 2019; Fox, Kirk ve Britten, 2005). Sürüye dışarıdan hayvan girişi yapılmamalıdır (Maunsel ve ark., 2011). Eğer yeni hayvan alınacaksa mutlaka test yapılmalı ve test sonucu negatif sürülerden hayvan alınmalıdır (Wilson ve Gonzalez, 2003).

1.2.2. Çevresel Mikroorganizmalar

Mastitise neden olan çevresel mikroorganizmalar iki grupta incelenmektedir.

- a) Çevresel streptokoklar (*S. dysgalactiae*, *S. uberis*)
- b) Koliformlar (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia* spp.)

Hayvanın çevresindeki barınaklar, altlıklar, gezinti alanları, servis yolları gibi yerlerde yer alan patojenlerin çeşitli şekillerde meme dokusuna girmesiyle çev-

resel mastitis şekillenmektedir. Bu etkenlerin üremeleri için nemli ortama ihtiyaçları vardır. Bunlara yönelik önlemler alınarak mastitis görülme sıklığı azaltılabilmektedir (Vural ve ark., 2016).

1.2.2.1. *Streptococcus dysgalactia*

Streptococcus dysgalactiae (*Str. dysgalactiae*), çevresel streptokoklar sınıfındadır ve bulaşıcılığı diğer kontagiyöz etkenlere göre daha düşüktür. Laktasyon döneminin başlarında mastitis olasılığı artmaktadır ve genellikle subklinik formda seyretmektedir. Ancak klinik form görüldüğünde daha ağır bir tablo görülebilmektedir. Bulaşmada sinekler ve enfekte ineklerin emilmesi etkilidir. Antibiyotiklerle, örneğin penisilinle, kolayca tedavi edilebilmektedir (Vural ve ark., 2016).

1.2.2.2. *Streptococcus uberis*

Sütçü ineklerde en sık izole edilen çevresel bir patojendir. *Str. uberis* çoğunlukla saman gibi altlık malzemelerinde bulunmaktadır. Meme dokusuna yerleşerek uzun süre kalmaktadır ve antibiyotik tedavisine genellikle yanıt alınmamaktadır. Kuru dönemin son iki haftasında daha sık görülüp kapsüllü suşları nedeniyle fagositozdan kaçınarak tedaviye karşı direnç göstermektedir. Genellikle subklinik formda gözlenmektedir. Diğer streptokok türlerine göre daha tehlikelidir çünkü memenin sekretorik dokusunu da etkilemektedir (Vural ve ark., 2016; Baştan, 2019; Cobirka ve ark., 2020). Enfeksiyon genellikle sağımlar arasında meydana gelmektedir. Bu nedenle dezenfeksiyon, temizlik, altlık malzemesinin yenilenmesi ve gübrenin temizlenmesi bu patojenle ilişkili çevresel mastitisin kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır (Cobirka ve ark., 2020).

1.2.2.3. *Escherichia coli*

Dünya çapında akut klinik mastitisin en önemli nedenlerinden biridir (Gao ve ark., 2017). Patojenitesi, salgıladığı endotoksinler, hemolizinler, adezinler ve lipopolisakkaritlerden (LPS) kaynaklanmaktadır. Genellikle kuru dönemde, erken laktasyonda veya doğum sırasında enfeksiyon oluşturmaktadır (Cobirka ve ark., 2020; Dosogne ve ark., 2002). *E. coli* hafif formda ortaya çıktığında, inekler memede ve sütte sadece kısa süreli lokal belirtiler göstermektedir. Daha akut vakalarda, çok şiddetli hatta ölümcül sonuçlar gözlenebilmektedir (Cobirka ve ark., 2020). *E. coli* kaynaklı mastitis, bazen sistemik enfeksiyonlarla seyrederek sepsis gibi belirtiler gösterebilmektedir (Petzl ve ark., 2008). Kuru dönemde laktoferrin yüksektir ve koliform bakterilerin gelişimi için gerekli olan demiri bağlamaktadır ve mikroorganizmaların gelişimini engellemektedir. Bu nedenle kuru dönemin ortalarında koliformlara bağlı mastitis görülme olasılığı düşüktür (Ezzat Alnakip

ve ark., 2014). *E.coli* mastitislerinde süt önce sarıya dönüp sonra pıhtılaşarak koyulaşmaktadır (Burvenich ve ark., 2003).

Temizlik ve dezenfeksiyona dikkat edilmeyen ahırlarda *E. coli*'nin görülme sıklığı artmaktadır. Ortamın ıslak olması, altlıkların dışkı ile kontamine olması ve sağım ekipmanlarının hijyenik olmaması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Meme başı sfinkteri gevşek olan hayvanlar daha risklidir ve sağımdan sonraki ilk iki saat içinde meme başı kanalı kapanmadığı için enfeksiyon oluşabilmektedir (Vural ve ark., 2016). Bakterilerin ölümü sonucu oluşan LPS, ilk belirtileri tetiklemektedir. Doğum sonrası hormonal düzensizlikler ve zayıf bağışıklık sistemi, meme dokusunun patojenlere karşı duyarlılığını artırmaktadır. *E. coli*'ye bağlı mastitislerde hayvanlarda sistemik belirtiler, ateş (42 °C'nin üstü), iştahsızlık ve azalmış rumen hareketleri görülmektedir. Sütte fibrin parçaları ve seröz durum gözlenmektedir (Hogan ve Smith, 2003; Vural ve ark., 2016). *E. coli* için LPS, ana virülans faktörü olarak kabul edilmektedir (Steele ve ark., 2019). LPS endotoksik şoka neden olabilir ve meme dokularında apoptozu indükleyebilmektedir. Canlı *E. coli* varlığında ve yokluğunda meme bezinde sitokinlerin, kemokinlerin üretimini indükleyebildiği için bir bağışıklık uyarıcısı olarak da kabul edilmektedir (Bannerman ve ark., 2003; Cobirka ve ark., 2020).

Escherichia coli kaynaklı mastitis insidensi azaltmak için ahır temizliği ve dezenfeksiyonuna dikkat edilmelidir. Altlıkların ıslak olmaması için ahırın iyi bir havalandırma sistemine sahip olması gerekmektedir. Sağım öncesi yapılan teat-dipping uygulamaları da etkene bağlı mastitis görülme oranını azaltmaktadır (Hogan ve Smith, 2003).

Tablo 3. Türkiye’de *E. coli* İnsidensi

Çalışma	Örnek sayısı (n)	Görülme oranı (%)
Guner ve ark., 2024	623	36,3
Özenç, Şeker ve Yılmaz, 2019	62	8,1
Öztürk ve ark., 2019	151	8,8
Vurucu, 2016	100	12,0
Yeşilmen, Özyurtlu ve Bademkiran, 2012	239	8,6
Büyükcangaz, Mat ve Ahmed, 2012	201	11,4
Türkyılmaz ve ark., 2010	188	10,1
Tel ve ark., 2009	258	6,2
Gülcü ve Ertaş, 2004	206	8,9
Bülbül, 2001	139	91,9

Tablo 4. Dünya’da *E. coli* İnsidensi

Çalışma	Örnek sayısı (n)	Görülme oranı (%)
Orsi ve ark., 2023	4275	4,5
Bag ve ark., 2021	53	35,8
Elias ve ark., 2020	1017	23,1
Dereje ve ark., 2018	80	6,2
Zhang ve ark., 2018	393	20,1
Suleiman, Karimuribo ve Mdegela, 2018	1648	4,9
Alekish, Al-Quadın ve Al-Saleh, 2013	205	16,0
Ahmed ve Şimamoto, 2011	112	37,5

1.2.2.4. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae, gram negatif bir bakteridir ve klinik mastitis nedenleri arasında *E. coli*’den sonra gelmektedir. Bu bakteri, hayvanların bağırsak ortamında bulunmakta ve dışkı ile yayılmaktadır. Özellikle talaş altlıklarda sık bulunmaktadır. Kontrollü işletmelerde koliform kaynaklı mastitislerin %25’ini oluşturmaktadır. *E. coli*’ye göre daha uzun süreli enfeksiyonlara yol açabilir ve düşük SHS’ye sahip işletmelerde daha sık görülmektedir. Kuru dönemin sonunda subklinik mastitis olarak başlayabilir ve daha sonra laktasyonun başlangıcında klinik forma ilerlemektedir (Cobrika ve ark., 2020). Aşılama ve tedavi yaklaşımları etkisiz olabilmektedir. Altlıklarda talaş ve ağaç kökenli atıkların kullanılması, mastitis insidansını artırabilmektedir. Bu nedenle, hijyen uygulamalarına dikkat edilmelidir (Schukken ve ark., 2012; Baştan, 2019; Vural ve ark., 2016).

1.2.2.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiyotik ve antiseptiklere karşı dirençli, nemli veya kuru ortamlarda yaşayabilen mastitis etkenidir. Kontamine altlık ve aletlerle bulaşmaktadır. Genelde subklinik formda seyretmektedir. Daha çok puerperal dönemde yüksek süt verimine sahip ineklerde enfeksiyon şekillenmektedir. Tedavisi mümkün olmadığından yapılan testlerde pozitif olduğu tespit edilen hayvanların sürüden çıkarılması önerilmektedir (Baştan, 2019; Vural ve ark., 2016).

1.2.2.6. *Serratia spp.*

Serratia spp., kontamine altlık ve materyallerle bulaşabilen mastitis etkenidir. Hem klinik hem de subklinik mastitise yol açabilmekte ve enfeksiyon süresi 55 gün ile 4 ay arasında değişmektedir. Klorheksidin gibi dezenfektanların kullanıldığı işletmelerde daha yaygındır. Bu bakterilerin bazı dezenfektan ve antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği görülmüştür. *Serratia spp.*’ye karşı, diğer çevresel

etkenlere uygulanan koruma ve kontrol programları da uygulanabilmektedir (Schukken ve ark., 2012; Vural ve ark., 2016).

1.3. Antibiyotik Direnci

Süt çiftliklerindeki çok sayıda hayvanın antimikrobiyallere maruz kalması, hayvanların ve çiftlik ortamlarındaki mikroorganizmaların antimikrobiyallere dirençli hale gelmelerine neden olmaktadır. Mastitis vakalarından ve çiftlik ortamlarından izole edilen bakteri izolatlarının antimikrobiyal direnç modellerinin izlenmesi, yalnızca tedavi kararları için değil aynı zamanda süt çiftliklerindeki potansiyel rezervuarlarını belirlemek için de önemlidir (Abdi ve ark., 2021).

Antibiyotik direnci, geçmişte etkili olan antibiyotiklerin mikroorganizmalara karşı etkisini kaybetmesiyle ortaya çıkmaktadır. Direnç gelişiminde, mikroorganizmalar arasında direnç genlerinin ve dirençli mikroorganizmaların yayılması önemlidir. Dirençli mikroorganizmalar, antibiyotik tedavisi sırasında veya tedaviden sonra seleksiyon yoluyla artış gösterebilir (Levy, 2002).

Süt çiftliklerinde mastitis vakalarından ve çevreden izole edilen bakterilerde antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, direnç gelişiminin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu testler, çiftlikteki hayvanlara ve gıda yoluyla insanlara dirençli bakterilerin yayılma riskini belirlemek ve bu yayılımı engellemek için kritik bilgi sağlamaktadır. Süt çiftliklerinde antibiyotiklerin bilinçli kullanımı, direnç gelişimini ve dirençli bakterilerin yayılımını önlemek için önemli bir adımdır (Sharma ve ark., 2018).

1.3.1. *Staphylococcus aureus*'un Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Staphylococcus aureus, penisilin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmek için blaZ genini kullanmaktadır. Bu gen, beta-laktam halkasını hidrolize eden beta-laktamaz enzimini kodlayarak penisilin bağlayıcı proteinlerin etkisiz kalmasına neden olmaktadır (Lowy, 2003). Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), dünya genelinde yaygın bir dirençli bakteri türüdür. MRSA'daki direnç, SCCmec olarak adlandırılan stafilokokkal kaset kromozomu ile taşınan mecA geninden kaynaklanmaktadır. Bu gen, PBP2a olarak bilinen bir protein üreterek bakterinin beta-laktam varlığında bile hücre duvarı sentezini sürdürmesini sağlamaktadır (Pateron, Harrison ve Holmes, 2014). MRSA, aminoglikozidleri modifiye eden enzimler üretmekte ve bu enzimler, aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç kazandırmaktadır. Bu direnç genleri, aminoglikozid salgılayan bakterilerden yayılabilmektedir (Mccallum, Berger-Bächi ve Senn, 2010). Kinolonlara karşı direnç, norA çoklu ilaç direnci efflux pompasının indüksiyonu ile sağlanmaktadır. Bu mekanizma, bakteriye norfloksasin, betalaktamlar, kloramfenikol ve tetrasiklin

gibi farklı antibiyotiklere karşı direnç kazandırmaktadır (Lowy, 2003; Mccallum ve ark., 2010). *S. aureus*, tetrasiklinlere karşı iki ana direnç mekanizması geliştirmektedir: birincisi, tetK ve tetL proteinlerini kullanarak aktif efflux pompalarıyla tetrasiklinleri hücre dışına atmaktır; ikincisi, tet38 efflux pompasının görev aldığı mgrA geni ile ribozomlara bağlanarak tetrasiklinlerin etkisini engellemektir (Mccallum ve ark., 2010; Wendlandt ve ark., 2013). Sülfonamid ve trimetoprim direnci, sırasıyla dihidropteroat sentetaz enziminin değişimi veya para-aminobenzoik asidin fazla üretimi ile sağlanmaktadır. Trimetoprim direnci ise dfr genleri ile desteklenmekte ve bu genler dihidrofolat redüktaz mutasyonlarına neden olmaktadır. Makrolid, linkozamid ve streptogramin (MLS) grubu antibiyotiklere karşı direnç, rRNA'nın metilasyonu veya dimetilasyonu ile sağlanmaktadır. Bu direnç mekanizması, msrA geni tarafından etkinleştirilir ve antibiyotiklerin aktif olarak hücre dışına atılmasını sağlamaktadır. Makrolid direnci ayrıca ermA, ermB ve ermC genleri tarafından kontrol edilmektedir (Schito, 2006; Mccallum ve ark., 2010). Vankomisin direnci, vanA geni ile sağlanmaktadır. Bu direnç, D-alanil-D-alanin yerine D-alanil-D-laktat sentezlenerek bakterinin vankomisine karşı korunmasını sağlamaktadır (Appelbaum, 2007).

Tablo 6. Dünya’da *S. aureus*’un Antibiyotik Dirençliliği (%)

Çalışma	Brahma ve ark., 2022	Neelam ve ark., 2022	Elias ve ark., 2020	Mbindyo ve ark., 2021	O’dea ve ark., 2020	Rana, Fazal ve Alim 2022	Rychshanova ve ark., 2022	Saeed ve ark., 2022
N8umune sayısı	80	55	132	183	202	196	64	39
Gentamisin	58,8		17,0	5,4				
Klindamisin	53,8							
Eritromisin	40,0				0,5	58,0		18,0
Rifampisim	35,0							
Tetrasiklin	30,0	98,2	21,4	21,0		76,1	48,4	26,0
Oksasilin	25,0					70,7		31,0
Sefoksitin	25,0							
Kloksasilin		96,4						
Penisilin		83,6			12,4	45,3		46,0
Metisilin		12,7						
Sefaperazon		47,3						
Sefuroksim		21,8						
Enrofloksasin		90,9						
Marbofloksasin		89,1						
Kloramfenikol		45,5						
Linkomisin		49,1						
Seftiofur			41,5					
Sefotaksim			47,1					
Ampisilin				66,1		70,6	45,3	43,6
Kinolon				4,0				

Tablo 7. Türkiye’de *S. aureus*’un Antibiyotik Dirençliliği (%)

Çalışma	Pir,2022	Sezenek ve ark., 2019	Gökdağ ve Çiftci, 2021	Sur, 2019	Kurt, 2023	Macun ve ark., 2011	Kenar ve ark.,2017
Numune say- ısı	24	56	121	31	6	60	82
Okzasilin	33,3	44,6	30,0				
Sefalotin	4,1						3,6
Tetrasiklin	25,0	41,7	20,0	35,5		2,0	34,9
Daptomisin	20,8						
Vankomisin	4,1	23,2	9,0				4,9
Trimetoprim- sulfometoksa- zol	16,6	25,0	7,0	51,6	100		62,7
Neomisin	8,3					3,0	
Linkomisin	41,6						
Teikoplanin		33,9	16,0				
Penisilin G		50,0	43,0	100	100	29,0	63,8
Sefaperazon		64,3	19,0			2,0	
Amoksisilin- klavulanik asit		46,4	35,0		100	22,0	
Ampisilin				58,0			61,5
Eritromisin				29,1		2,0	48,2
Sefoksitin				80,6		9,0	6,0
Sefaleksim						1,0	
Kloksasilin						55,0	
Gentamisin						3,0	9,6
Neomisin						3,0	
Klindamisin							19,3

1.3.2. *Escherichia coli*’nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Escherichia coli, beta-laktamlara karşı TEM-1, SHV-1 ve SHV-2 gibi beta-laktamaz enzimleri üretmektedir. Bu enzimler penisilinleri ve dar spektrumlu sefalosporinleri etkisiz hale getirmektedir (Bajaj, Singh ve Virdi, 2016). Geniş spektrumlu betalaktamazlar ve AmpC sefalosporinazlar üçüncü nesil sefalosporin ve karbapenemlerin kullanımı sonrası yaygınlaşmıştır; bu enzimler sefalosporinleri hidrolize eder ve beta-laktam inhibitörlerine karşı direnç sağlamaktadır (Meini ve ark., 2019). Tetrasiklinlere karşı direnç, tetA, tetB, tetC gibi genler aracılığıyla sağlanmaktadır. Aminoglikozidlere karşı direncin gelişiminde NmpA enzimi, rmtB ve APH(6)-Ia, APH(6)-Id gibi genler görev almaktadır (Poirel ve ark., 2018). Kinolonlara karşı direnç, gyrA/gyrB ve parC/parE gibi kromozomal genlerle sağlanmaktadır (Yang ve ark., 2018). Sülfonamidlere karşı direnç sul1,

sul2 ve sul3 genleriyle oluşmaktadır, özellikle mastitisli sığırlarda yaygındır (Naranjo-Lucena ve Slowey, 2023). Trimetoprim direnci ise dfrA1, dfrA5 gibi genlerle sağlanmakta olup dünya genelinde mastitis izolatlarında bulunmaktadır (Nobrega ve ark., 2021; Majumder ve ark., 2021).

Tablo 8. Dünya’da *E. coli*’nin Antibiyotik Dirençliliği (%)

Çalışma	Majumder ve ark., 2021	Tahar ve ark., 2020	Campos ve ark., 2022	Xu ve ark., 2022	My ve ark., 2023	Awandkar ve ark., 2022	Basant ve ark., 2022
Numune sayısı	113	52	110	143	50	110	10
Streptomisin	17,7			26,9	28,0		
Tetrasiklin	15,9	75,0	19,1	11,6	32,0		
Ampisilin	11,5		12,7		14,0		
Sefotaksim	1,8					90,0	
Enrofloksasin						40,0	
Kolistin	1,8						
Amoksisilin		86,5		55,1	14,0	70,0	
Amoksisilin+klavulanik asit		59,6					
Sefalotin		38,4					
Trimetoprim-sülfomeoksazol		36,5					
Siprofloksasin		13,5					10,0
Doksisiklin		13,5				50,0	
Amikasin		3,8				60,0	40,0
Gentamisin		1,9	3,6	16,7			30,0
Seftiofur			5,5				
Linkomisin				66,7	100		
Penisilin				60,2		100	
Sefotiyonen				57,7			
Oksitetrasiklin						80,0	

Tablo 9. Türkiye’de *E. coli*’nin Antibiyotik Dirençliliği (%)

Çalışma	Guner ve ark., 2024	Beköz ve ark.,2017	Öztürk ve ark., 2019	Demirbilek, 2020	Ardıçlı, Demirbilek ve Carlı, 2022	Dinç ve ark., 2012
Numune sayısı	353	67	82	22	38	92
Amoksisilin	37,7	3,0	73,2	28,0	56,2	7,6
Enrofloksasin	30,6	16,4	23,2		26,3	
Sefkuinom	23,2					
Sefoperazon	24,4	10,4	46,3			
Penisilin	5,9					
Gentamisin	1,1	4,5	50	23,0	31,6	7,6
Kloramfenikol		89,5		68,0		22,8
Ampisilin		37,3		40,0	52,6	39,1
Tetrasiklin		35,8			94,4	34,8
Trimetoprim-sül-fometoksazol		22,4	39,0		18,7	21,7
Siprofloksasin		11,9				
Eritromisin			98,8			69,6
Kloksasilin			98,8	40,0		
Oksitetrasiklin			75,6		27,8	
Doksisiklin				85,0		
Linkomisin-spek-tinomisin				66,0		
Seftiofur					100	
Sefalekssin					83,3	

1.4. Mastitiste Korunma ve Kontrol

Mastitisli hayvanlarda yapılan tedaviye rağmen meme dokusunda meydana gelen hasar genellikle tam olarak iyileşemez, bu da süt veriminde azalmaya ve işletme ekonomisinde zarara yol açmaktadır. Bu sebeple, enfeksiyon oluşmadan önce koruma-kontrol önlemlerinin alınması önemlidir. Bulaşıcı mastitisin yaygınlığı meme sağlığı, sağım prosedürleri, klinik mastitis tedavisi, kuru dönem yönetimi ve tüm mastitis patojenlerini kontrol etmek için diğer yönetim uygulamalarını kapsamaktadır (Cobrika ve ark., 2020).

Meme sağlığı kontrol programı; mastitis tedavisinin yanında yeni enfeksiyonları önlemeyi amaçlayarak sürüdeki tüm ineklerin korunmasını sağlamaktadır. Etkili bir koruma-kontrol programı olmayan işletmelerde, ineklerin %40’ında iki meme lobunda enfeksiyon olduğu ve bunun işletme başına yılda yaklaşık 200 dolar masrafa neden olduğu belirtilmiştir (Cobirka ve ark., 2020). Memedeki enfeksiyonları önlemek için öncelikle memenin patojenlere maruziyetini azaltmak

amacıyla hijyen kurallarına uyulmalıdır. Sürüde enfeksiyon oluşumunu engellemek için yapılan en etkili uygulama sağım öncesi ve sonrası yapılan teat dipping uygulamalarıdır. Böylece meme başı dezenfeksiyonu, yeni enfeksiyon riskini %50 azaltmaktadır (Philpot ve Nickerson, 2000).

Süt inekçiliğinde, SHS meme sağlığını ve sütün kalitesini gösteren önemli bir kriterdir. SHS'yi düşük seviyelerde tutmak için düzenli SHS kontrolü, teat dipping uygulamaları, kuru dönem tedavisi ve sağım hijyenine özen gösterilmesi, *S. aureus* ile enfekte hayvanların sürüden çıkarılması gerekmektedir (Cobirka ve ark., 2020). Ulusal Mastitis Konseyi, enfekte olmayan memede SHS'nin 100.000 hücre/ml'in altında olması gerektiğini bildirmiştir (Bradley ve Green, 2004). Teat dipping solüsyonları mastitis etkenlerini önleyici antiseptikler içermelidir ve deriyi koruyan maddelerle zenginleştirilmelidir. İyotlu solüsyonların stafilokokkal ve streptokokkal etkenlere yönelik gelişen mastitis vakalarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Gibson ve ark., 2008).

Kuru dönem tedavisi, mastitise neden olan patojenleri azaltmada kritik bir öneme sahiptir. Aktif involüsyon döneminde memede immun sistem hücreleri, laktoferrin ve immunglobulin düzeyleri düşük, yağ, kazein, laktoz ve sitrat gibi maddelerin yüksek olması etkenlerin memede çoğalmasını ve enfeksiyon oluşmasını kolaylaştırmaktadır (Ollier, Zhao ve Lacasse, 2013). Kuru dönemin ortasında laktoferrin konsantrasyonunun artmasından kaynaklı mastitis oluşma olasılığı daha düşüktür (Bradley ve Green, 2004). Kuru dönemin sonunda ise daha çok çevresel patojenlere bağlı mastitisler görülmektedir. Bu dönemde meme içine uygulanan antibiyotikler ile teat sealing uygulamaları yapılması, özellikle çevresel patojenlere bağlı mastitis riskini azaltmaktadır. Meme içi tedavide uygulanan antibiyotik sütle dışarı atılamayacağından daha uzun süre meme dokusunda kalır fakat kullanılan çoğu antibiyotiğin koruma süresi 4-5 haftadır (Baştan, 2019; Golder, Hodge ve Lean, 2016; Barkema, Schukken ve Zadoks, 2006).

Aşılama da mastitise karşı koruyucu bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu durum immunglobulin düzeylerini artırarak enfeksiyon şiddetini azaltmaktadır. Kullanılan aşılar kanda yeterli düzeyde antikor oluşumunu sağlarken kan-meme bariyeri nedeniyle bu antikorlar yeteri kadar meme bezine geçemez (Baştan, 2019). Aşı çalışmaları çoğunlukla *S. aureus* ve *E. coli* üzerinedir. *E. coli* aşılarının enfeksiyonun şiddetini düşürdüğü, *S. aureus* aşılarının ise enfeksiyon oranını düşürme de şiddetini azalttığı görülmüştür. Koliform bakterilere karşı geliştirilen aşılar *E. coli*'ye yönelik etkili sonuçlar verirken diğer koliform etkenlerin belirtilerini hafifletmektedir (Ruegg, 2017; Wilson ve Gonzalez, 2003). Mastitise neden olan mikroorganizmaların biyolojik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklı da aşılarda etki spektrumu geniş değildir (Baştan, 2019). Mastitis aşılarının,

diğer koruma-kontrol önlemleriyle birlikte kullanıldığında daha etkili sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Aşılar otovaksin veya ticari olarak ikiye ayrılmaktadır. Otovaksin aşılar, bir bölgeden veya işletmeden izole edilen mikroorganizmalara, öldürüldükten veya zayıflatıldıktan sonra adjuvant eklenerek üretilmektedir. Ticari aşılar ise ya tek patojene ya da birden fazla patojene ait zayıflatılmış mikro-organizma veya antijen içermektedir (Baştan, 2019).

SONUÇ

İneklerde *E. coli* ve *S. aureus* kaynaklı mastitis, süt sığırcılığında önemli ekonomik kayıplara neden olan, yaygın bir hastalıklardır. Bu patojenler, enfeksiyon insidansını artırmakla kalmaz, aynı zamanda antibiyotiklere direnç göstererek tedavi sürecini karmaşıktırmaktadır. *E. coli*, çoğunlukla çevresel mastitise yol açarken, *S. aureus* kontagiyöz enfeksiyonlara neden olmaktadır ve mastitis tedavisi zorlaşmaktadır. Her iki patojenin antibiyotik direncine karşı direnç mekanizmalarının anlaşılması, özellikle çevresel ve hijyenik önlemlerle birlikte etkili bir tedavi ve kontrol stratejisinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Klinik tedavi başarısını artırmak için, düzenli antibiyogram testleri yapılması, doğru antibiyotik seçimi, koruma-kontrol programlarının ve aşılama uygulamalarının diğer önlemlerle entegre edilmesi önem taşımaktadır. Bu çerçevede, antibiyotik direnci sorununu yönetmek ve enfeksiyon insidansını azaltmak, sadece işletme verimliliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda halk sağlığı risklerini azaltmaya da katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abay, M., & Bekyürek, T. (2006). Laktasyondaki sütçü ineklerde *staphylococcus aureus*'un neden olduğu subklinik mastitislerin tedavisinde sefkuinom ve amoksisilin+ klavulanik asit'in etkinliklerinin karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15(3), 189-193.
- Abdi, R. D., Gillespie, B. E., Ivey, S., Pighetti, G. M., Almeida, R. A., & Kerro Dego, O. (2021). Antimicrobial resistance of major bacterial pathogens from dairy cows with high somatic cell count and clinical mastitis. *Animals*, 11(1), 131.
- Ahmed, A. M., & Shimamoto, T. (2011). Molecular characterization of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria isolated from bovine mastitis in Egypt. *Microbiology and Immunology*, 55(5), 318-327.
- Alanis, V. M., Tomazi, T., Santisteban, C., Nydam, D. V., & Ospina, P. A. (2022). Calculating clinical mastitis frequency in dairy cows: Incidence risk at cow level, incidence rate at cow level, and incidence rate at quarter level. *Preventive Veterinary Medicine*, 198, 105527.
- Alekish, M. O., Al-Qudah, K. M., & Al-Saleh, A. (2013). Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from bovine mastitis in northern Jordan. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 164(6), 319-326.
- Appelbaum, P. C. (2007). Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(5), 398-408.
- Ardıçlı, Ö., Demirbilek, S. K., & Carlı, K. T. (2022). Pathogens isolated from bovine clinical mastitis and their antimicrobial resistance. *Medycyna Weterynaryjna*.
- Awandkar, S. P., Kulkarni, M. B., & Khode, N. V. (2022). Bacteria from bovine clinical mastitis showed multiple drug resistance. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 147-158.
- Bag, M. A. S., Khan, M. S. R., Sami, M. D. H., Begum, F., Islam, M. S., Rahman, M. M., ... & Hassan, J. (2021). Virulence determinants and antimicrobial resistance of *E. coli* isolated from bovine clinical mastitis in some selected dairy farms of Bangladesh. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(11), 6317-6323.
- Bajaj, P., Singh, N. S., & Viridi, J. S. (2016). *Escherichia coli* β -lactamases: what really matters. *Frontiers in Microbiology*, 7, 417.
- Bannerman, D. D., Paape, M. J., Hare, W. R., & Sohn, E. J. (2003). Increased levels of LPS-binding protein in bovine blood and milk following bacterial lipopolysaccharide challenge. *Journal of Dairy Science*, 86(10), 3128-3137.

- Barberio, A., Flaminio, B., De Vliegher, S., Supré, K., Kromker, V., Garbarino, C., ... & Moroni, P. (2016). In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates identified in milk from dairy cattle in Belgium, Germany, and Italy. *Journal of Dairy Science*, 99(8), 6578-6584.
- Barkema, H. W., Schukken, Y. H., & Zadoks, R. N. (2006). Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 89(6), 1877-1895.
- Barkema, H. W., von Keyserlingk, M. A., Kastelic, J. P., Lam, T. J., Luby, C., Roy, J. P., ... & Kelton, D. F. (2015). Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. *Journal of Dairy Science*, 98(11), 7426-7445.
- Basant, B. N., Kumar, S., Gorachiya, P. R., & Panwar, R. (2022). Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* isolates from mastitic milk samples. *Pharma Innovation Journal*, 11, 1328-1331.
- Baştan, A. (2019). *İneklerde meme sağlığı ve sorunları*. Ankara. Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri.
- Beköz, M. (2017). Mastitisli sığır sütlerinden izole edilen *escherichia coli* suşlarının önemli virulens genlerinin ve antibakteriyel duyarlılıklarının incelenmesi (*Yüksek lisans tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*).
- Belay, N., Mohammed, N., & Seyoum, W. (2022). Bovine mastitis: prevalence, risk factors, and bacterial pathogens isolated in lactating cows in Gamo zone, southern Ethiopia. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9-19.
- Bradley, A. J., & Green, M. J. (2004). The importance of the nonlactating period in the epidemiology of intramammary infection and strategies for prevention. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(3), 547-568.
- Brahma, U., Suresh, A., Murthy, S., Bhandari, V., & Sharma, P. (2022). Antibiotic resistance and molecular profiling of the clinical isolates of *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis from India. *Microorganisms*, 10(4), 833.
- Brennecke, J., Falkenberg, U., Wente, N., & Krömker, V. (2021). Are severe mastitis cases in dairy cows associated with bacteremia?. *Animals*, 11(2), 410.
- Burvenich, C., Van Merris, V., Mehrzad, J., Diez-Fraile, A., & Duchateau, L. (2003). Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Veterinary Research*, 34(5), 521-564.
- Bülbül, H. (2001). Sığır ve koyun mastitislerinden izole edilen *escherichia coli*'lerin çeşitli özelliklerinin araştırılması. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 12(1-2), 53-64.
- Büyükcangaz, E., Mat, B., & Ahmed, M. K. A. A. (2012). Subklinik mastitisli sığır sütlerinin mikrobiyolojik analizi ve izolatların antimikrobiyal direnç profili. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 31(2), 35-44.

- Campos, F. C., Castilho, I. G., Rossi, B. F., Bonsaglia, É. C., Dantas, S. T., Dias, R. C., ... & Rall, V. L. (2022). Genetic and antimicrobial resistance profiles of mammary pathogenic *E. coli* (MPEC) isolates from bovine clinical mastitis. *Pathogens*, 11(12), 1435.
- Cobirka, M., Tancin, V., & Slama, P. (2020). Epidemiology and classification of mastitis. *Animals*, 10(12), 2212.
- Cucarella, C., Solano, C., Valle, J., Amorena, B., Lasa, I., & Penadés, J. R. (2001). Bap, a *Staphylococcus aureus* surface protein involved in biofilm formation. *Journal of Bacteriology*, 183(9), 2888-2896.
- Çelik, Ö., Sur, E., & Çetin, H. (2021). Aydın ili Söke ilçesinde sütçü ineklerde subklinik mastitis prevalansının ve mastitise neden olan aerobik bakterilerin belirlenmesi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2), 100-106.
- Demirbilek, S. K. (2020). Isolation of aerobic bacteria in cows with subclinical mastitis in Turkey and evaluation of their antimicrobial susceptibility. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 66(167).
- Dereje, K., Kebede, A., Abebe, N., & Tamiru, Y. (2018). Isolation, identification and antimicrobial susceptibility test of mastitis causing bacteria at Holeta Agricultural Research Center Dairy Farms. *International Journal of Animal Science and Technology*, 2(1), 6-13.
- Dinç, G. (2012). Sığır mastitislerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik dirençlilik profilinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 59, 85-88.
- Donabedian, H. (2003). Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *Journal of Infection*, 46(4), 207-214.
- Dosogne, H., Meyer, E., Sturk, A., Van Loon, J., Massart-Leën, A. M., & Burvenich, C. (2002). Effect of enrofloxacin treatment on plasma endotoxin during bovine *Escherichia coli* mastitis. *Inflammation Research*, 51, 201-205.
- Duman, Ö. (2022). Mastitisli sütlerden izole edilen stafilokoklarda koagulaz (coa) ve protein a (spa) virulens genlerinin araştırılması. (*Yüksek lisans tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*).
- Dyson, R., Charman, N., Hodge, A., Rowe, S. M., & Taylor, L. F. (2022). A survey of mastitis pathogens including antimicrobial susceptibility in southeastern Australian dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 105(2), 1504-1518.
- Elias, L., Balasubramanyam, A. S., Ayshpur, O. Y., Mushtuk, I. U., Sheremet, N. O., Gumeniuk, V. V., ... & Rogovskyy, A. S. (2020). Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, and *Escherichia coli* isolated from mastitic dairy cattle in Ukraine. *Antibiotics*, 9(8), 469.
- Ezzat Alnakip, M., Quintela-Baluja, M., Böhme, K., Fernández-No, I., Caamaño-Altelo, S., Calo-Mata, P., & Barros-Velázquez, J. (2014). The immunology of

- mammary gland of dairy ruminants between healthy and inflammatory conditions. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014.
- Foster, A. P., Naylor, R. D., Howie, N. M., Nicholas, R. A., & Ayling, R. D. (2009). *Mycoplasma bovis* and otitis in dairy calves in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 179(3), 455-457.
- Fox, L. K., Kirk, J. H., & Britten, A. (2005). Mycoplasma mastitis: a review of transmission and control. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 52(4), 153-160.
- Gao, J., Barkema, H. W., Zhang, L., Liu, G., Deng, Z., Cai, L., ... & Han, B. (2017). Incidence of clinical mastitis and distribution of pathogens on large Chinese dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 100(6), 4797-4806.
- Genç, F. (2015). Subklinik mastitisli sığırlardan *staphylococcus aureus*, *streptococcus uberis* ve *streptococcus dysgalactiae* etkenlerinin izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Gibson, H., Sinclair, L. A., Brizuela, C. M., Worton, H. L., & Protheroe, R. G. (2008). Effectiveness of selected premilking teat-cleaning regimes in reducing teat microbial load on commercial dairy farms. *Letters in Applied Microbiology*, 46(3), 295-300.
- Golder, H. M., Hodge, A., & Lean, I. J. (2016). Effects of antibiotic dry-cow therapy and internal teat sealant on milk somatic cell counts and clinical and subclinical mastitis in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 99(9), 7370-7380.
- Gonçalves, J. L., Tomazi, T., Barreiro, J. R., Beuron, D. C., Arcari, M. A., Lee, S. H. I., ... & dos Santos, M. V. (2016). Effects of bovine subclinical mastitis caused by *Corynebacterium* spp. on somatic cell count, milk yield and composition by comparing contralateral quarters. *The Veterinary Journal*, 209, 87-92.
- Gökdağ, M. O., & Çiftçi, A. (2021). Antibiotic resistance and virulence gene profiles in staphylococci isolated from cattle with mastitis. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 6(3), 395-402.
- Guner, B., Ozturk, B., Erkan, A. A., Erturk, M., Ucan, N., & Keskin, A. (2024). Distribution of bacterial pathogens and antimicrobial resistance in cows with clinical mastitis in a dairy farm, Türkiye. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 75(3), 7675-7684.
- Gülcü, H. B., & Ertaş, H. B. (2004). Bacteriological investigation of udder lobes of cows with mastitis slaughtered in the Elazığ region. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 28(1), 91-94.
- Hogan, J., & Smith, K. L. (2003). Coliform mastitis. *Veterinary research*, 34(5), 507-519.

- Jong, A., El Garch, F., Simjee, S., Moyaert, H., Rose, M., Youala, M., ... & VetPath Study Group. (2018). Monitoring of antimicrobial susceptibility of udder pathogens recovered from cases of clinical mastitis in dairy cows across Europe: VetPath results. *Veterinary microbiology*, 213, 73-81.
- Kaynarca, S. (2009). Sığır mastitislerinden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve slaym pozitifliği. *Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Kenar, B., Bagcigil, A. F., Kuyucuoglu, Y., KAHRAMAN, B. B., & Konak, S. (2017). Antimicrobial susceptibility profiles and coagulase gene polymorphism of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine subclinical mastitis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(4).
- Khan, M. Z., & Khan, A. (2006). Basic facts of mastitis in dairy animals: A review. *Pakistan Veterinary Journal*, 26(4), 204.
- Koçyiğit, R. (2016). Bolu Mudurnu bölgesinde bulunan süt ineklerinde subklinik mastitis insidansının belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
- Kuehn, J. S., Gorden, P. J., Munro, D., Rong, R., Dong, Q., Plummer, P. J., ... & Phillips, G. J. (2013). Bacterial community profiling of milk samples as a means to understand culture-negative bovine clinical mastitis. *PloS one*, 8(4), e61959.
- Kurt, İ. (2023). Mastitisli İneklerden *Staphylococcus Aureus*'un Moleküler İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi (*Yüksek lisans tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*).
- Levy, S. B. (2002). Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(1), 25-30.
- Lopes, T. S., Fussieger, C., Rizzo, F. A., Silveira, S., Lunge, V. R., & Streck, A. F. (2022). Species identification and antimicrobial susceptibility profile of bacteria associated with cow mastitis in southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 42, e06958.
- Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265-1273.
- Lysnyansky, I., Freed, M., Rosales, R. S., Mikula, I., Khateb, N., Gerchman, I., ... & Levisohn, S. (2016). An overview of *Mycoplasma bovis* mastitis in Israel (2004–2014). *The Veterinary Journal*, 207, 180-183.
- Macun, H. C., Yağcı, İ. P., Ünal, N., Kalender, H., Sakarya, F., & Yıldırım, M. (2011). Kırıkkale'de belirlenen subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve antibiyotik direnç durumu. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(2), 91-95.

- Majumder, S., Jung, D., Ronholm, J., & George, S. (2021). Prevalence and mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from mastitic dairy cattle in Canada. *BMC Microbiology*, 21(1), 222.
- Maunsell, F., Woolums, A. R., Francoz, D., Rosenbusch, R. F., Step, D. L., Wilson, D. J., & Janzen, E. D. (2011). *Mycoplasma bovis* infections in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 772-783.
- Mbindyo, C. M., Gitao, G. C., Plummer, P. J., Kulohoma, B. W., Mulei, C. M., & Bett, R. (2021). Antimicrobial resistance profiles and genes of Staphylococci isolated from mastitic cow's milk in Kenya. *Antibiotics*, 10(7), 772.
- McCallum, N., Berger-Bächi, B., & Senn, M. M. (2010). Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3), 118-129.
- McCluskey, B. J., Lombard, J. E., & Hirst, H. (2003). Mycoplasma in bulk tank milk on US dairy operations. In *Proceedings of the 10th International Symposium for Veterinary Epidemiology and Economics*: Vina del Mar, Chile, 17-21 November, 2003.
- Meini, S., Tascini, C., Cei, M., Sozio, E., & Rossolini, G. M. (2019). AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*, 47, 363-375.
- My, T. T., Manh, V. D., My, B. T. P., Lan, D. T. M., Binh, D. X., & Duc, V. M. (2023). Antimicrobial resistance and molecular characterization of *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis samples in Nghe An province, Vietnam. *Veterinary World*, 16(4), 743.
- Naranjo-Lucena, A., & Slowey, R. (2023). Invited review: Antimicrobial resistance in bovine mastitis pathogens: A review of genetic determinants and prevalence of resistance in European countries. *Journal of Dairy Science*, 106(1), 1-23.
- Neelam, Jain, V. K., Singh, M., Joshi, V. G., Chhabra, R., Singh, K., & Rana, Y. S. (2022). Virulence and antimicrobial resistance gene profiles of *Staphylococcus aureus* associated with clinical mastitis in cattle. *Plos one*, 17(5), e0264762.
- Nicholas, R. A., Fox, L. K., & Lysnyansky, I. (2016). *Mycoplasma mastitis* in cattle: To cull or not to cull. *The Veterinary Journal*, 216, 142-147.
- Nobrega, D. B., Calarga, A. P., Nascimento, L. C., Vasconcelos, C. G. C., de Lima, E. M., Langoni, H., & Brocchi, M. (2021). Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from Brazilian dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 104(6), 7210-7224.
- O'Dea, M., Abraham, R. J., Sahibzada, S., Lee, T., Jordan, D., Laird, T., ... & Abraham, S. (2020). Antimicrobial resistance and genomic insights into bovine

- mastitis-associated *Staphylococcus aureus* in Australia. *Veterinary Microbiology*, 250, 108850.
- Ollier, S., Zhao, X., & Lacasse, P. (2013). Effect of prolactin-release inhibition on milk production and mammary gland involution at drying-off in cows. *Journal of Dairy Science*, 96(1), 335-343.
- Orsi, H., Guimarães, F. F., Leite, D. S., Guerra, S. T., Joaquim, S. F., Pantoja, J. C., ... & Rall, V. L. (2023). Characterization of mammary pathogenic *Escherichia coli* reveals the diversity of *Escherichia coli* isolates associated with bovine clinical mastitis in Brazil. *Journal of Dairy Science*, 106(2), 1403-1413.
- Özavcı, V., Parın, U., Yüksel, H. T., & Kırcan, Ş. (2017). Identification of pathogen bacteria from bovine mastitis in Yozgat province and determination of antimicrobial susceptibility. *Animal Health Production and Hygiene*, 6(1), 454-458.
- Özenç, E., Şeker, E., & Yılmaz, M. (2019). Abattoir-based survey of mastitis in cattle in Afyonkarahisar province. *Kocatepe Veterinary Journal*. 12(4):437-442
- Öztürk, D., Şahan Yapıcıer, Ö., Şababoğlu, E., Kaya, M., Pehlivanoğlu, F., & Türütoğlu, H. (2019). The antibiotic resistance of gram negative bacteria isolated from bovine mastitis. *Van Veterinary Journal*, 30(2).
- Paterson, G. K., Harrison, E. M., & Holmes, M. A. (2014). The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 22(1), 42-47.
- Petzl, W., Zerbe, H., Günther, J., Yang, W., Seyfert, H. M., Nürnberg, G., & Schuberth, H. J. (2008). *Escherichia coli*, but not *Staphylococcus aureus* triggers an early increased expression of factors contributing to the innate immune defense in the udder of the cow. *Veterinary Research*, 39(2), 1-23.
- Philpot, W. N., & Nickerson, S. C. (2000). Winning the fight against mastitis.
- Pir, G. (2022). Mastitis kökenli stafilocok suşlarının ebselene ve antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının araştırılması (*Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*).
- Poirel, L., Madec, J. Y., Lupo, A., Schink, A. K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum*, 6(4), 10-1128.
- Punyapornwithaya, V., Fox, L. K., Hancock, D. D., Gay, J. M., & Alldredge, J. R. (2010). Association between an outbreak strain causing *Mycoplasma bovis* mastitis and its asymptomatic carriage in the herd: a case study from Idaho, USA. *Preventive Veterinary Medicine*, 93(1), 66-70.
- Rana, E. A., Fazal, M. A., & Alim, M. A. (2022). Frequently used therapeutic antimicrobials and their resistance patterns on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in mastitis affected lactating cows. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 10(1), 1-10.

- Rişvanlı, A., & Kalkan, C. (2001). Elazığ bölgesi süt ineklerinde klinik ve subklinik mastitislerin dağılımı, mastitislere sebep olan mikroorganizmaların izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları üzerine çalışma. *Süt inekçiliğinde mastitis sempozyumu, Burdur*, 04-05.
- Ruegg, P. L. (2017). A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 10381-10397.
- Rychshanova, R., Mendybayeva, A., Miciński, B., Mamiyev, N., Shevchenko, P., Bermukhametov, Z., ... & Miciński, J. (2022). Antibiotic resistance and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* isolated from dairy cows at the stage of subclinical mastitis in northern Kazakhstan. *Archives Animal Breeding*, 65(4), 439-448.
- Saeed, S. I., Mat Yazid, K. A., Hashimy, H. A., Dzulkifli, S. K., Nordin, F., Nik Him, N. A., ... & Kamaruzzaman, N. F. (2022). Prevalence, antimicrobial resistance, and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical bovine mastitis in East Coast Malaysia. *Animals*, 12(13), 1680.
- Schito, G. C. (2006). The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, 3-8.
- Schlegelová, J., Babák, V., Holasová, M., & Dendis, M. (2008). The biofilm-positive *Staphylococcus epidermidis* isolates in raw materials, foodstuffs and on contact surfaces in processing plants. *Folia Microbiologica*, 53, 500-504.
- Schukken, Y., Chuff, M., Moroni, P., Gurjar, A., Santisteban, C., Welcome, F., & Zadoks, R. (2012). The “other” gram-negative bacteria in mastitis: *Klebsiella*, *Serratia*, and more. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 28(2), 239-256.
- Sekkin, S., & Kum, C. (2010). Mastitis tedavisinde kullanılan antibakteriyel ilaçlar ve özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 1(1), 1-9.
- Sezener, M. G., Fındık, A., Ergüden, V. E., Akgöz, S., Gülhan, T., & Çiftci, A. (2019). Mastitis izolatu *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik dirençliliğinin ve bazı virölens genlerinin araştırılması. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 4(2), 182-187.
- Sharma, N., Singh, S. G., Sharma, S., Gupta, S. K., & Hussain, K. (2018). Mastitis occurrence pattern in dairy cows and importance of related risk factors in the occurrence of mastitis. *Journal of Animal Research*, 8(2), 315-326.
- Stanek, P., Źółkiewski, P., & Januř, E. (2024). A review on mastitis in dairy cows research: current status and future perspectives. *Agriculture*, 14(8), 1292.
- Steele, N. M., Swartz, T. H., Enger, K. M., Schramm, H., Cockrum, R. R., Lacy-Hulbert, S. J., ... & Petersson-Wolfe, C. S. (2019). The effect of J5 bacterins on clinical, behavioral, and antibody response following an *Escherichia coli* intramammary challenge in dairy cows at peak lactation. *Journal of Dairy Science*, 102(12), 11233-11249.

- Suleiman, T. S., Karimuribo, E. D., & Mdegela, R. H. (2018). Prevalence of bovine subclinical mastitis and antibiotic susceptibility patterns of major mastitis pathogens isolated in Unguja island of Zanzibar, Tanzania. *Tropical Animal Health and Production*, 50, 259-266.
- Sur, E. (2019). Subklinik mastitisli inek sütlerinden elde edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında bazı toksin genlerinin ve antibiyotik dirençliliğinin incelenmesi (*Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*).
- Tahar, S., Nabil, M. M., Safia, T., Ngaiganam, E. P., Omar, A., Hafidha, C., ... & Diene, S. M. (2020). Molecular characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from milk of dairy cows with clinical mastitis in Algeria. *Journal of Food Protection*, 83(12), 2173-2178.
- Tekkal, H. (2022). Sığırlarda mastitisin teşhisinde mikrobiyolojik kültür ve çiftlikkültür yöntemlerinin karşılaştırılması. *Doktora Tezi, Harran Üniversitesi*.
- Tommasoni, C., Fiore, E., Lisuzzo, A., & Ganesella, M. (2023). Mastitis in dairy cattle: on-farm diagnostics and future perspectives. *Animals*, 13(15), 2538.
- Vural, R., Ergün, Y., Özenç, E. (2016). Büyük ruminantlarda mastitis. M. Kaymaz (Ed.), M. Fındık (Ed.), A. Rışvanlı (Ed.), A. Köker (Ed.), *Evcil hayvanlarda meme hastalıkları* (s. 149-247) içinde. Medipres Yayınları.
- Wendlandt, S., Feßler, A. T., Monecke, S., Ehricht, R., Schwarz, S., & Kadlec, K. (2013). The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6-7), 338-349.
- Wilson, D. J., & González, R. N. (2003). Vaccination strategies for reducing clinical severity of coliform mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19(1), 187-197.
- Xu, T., Cao, W., Huang, Y., Zhao, J., Wu, X., & Yang, Z. (2022). The prevalence of *escherichia coli* derived from bovine clinical mastitis and distribution of resistance to antimicrobials in part of jiangsu province, China. *Agriculture*, 13(1), 90.
- Yalçın, C. (2000). Cost of mastitis in Scottish dairy herds with low and high subclinical mastitis problems. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 24(5), 465-472.
- Yang, F., Zhang, S., Shang, X., Wang, L., Li, H., & Wang, X. (2018). Characteristics of quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from bovine mastitis in China. *Journal of Dairy Science*, 101(7), 6244-6252.
- Yeşilmen, S., Özyurtlu, N., & Bademkıran, S. (2012). Diyarbakır yöresinde subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve duyarlı antibiyotiklerin belirlenmesi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 24-29.
- Zhang DeXian, Z. D., Zhang ZeHui, Z. Z., Huang ChengCheng, H. C., Gao Xiang, G. X., Wang ZhuAng, W. Z., Liu YaoChuan, L. Y., ... & Liu MingChun, L. M. (2018). The phylogenetic group, antimicrobial susceptibility, and virulence genes of *Escherichia coli* from clinical bovine mastitis. *Journal of Dairy Science*. 101(1):572-580.



BÖLÜM 32

Mikroplastiklerin Dişi Kedi ve Köpeklerde Olası Olumsuz Reprodüktif Etkilerine Genel Bir Bakış

Nevzat Saat¹ & Esma Civelek²

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir, ORCID: 0000-0002-8135-6142

² Yüksek Lisans Öğrencisi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Doğum ve Jinekoloji Yüksek Lisans Programı, Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir, ORCID: 0000-0001-5032-6023

1.Amaç

İnsan popülasyonuna paralel olarak ihtiyaca yönelik tüketim de artış göstermektedir. Özellikle gıda tüketimindeki artış, üretimdeki paketlenme ve buna bağlı olarak plastik kullanımını da yaygınlaştırmıştır. Plastiklerin çeşitleri, doğada bozunma özellikleri, beraberinde çevre kirliliğine sebep olmuş ve bozunan plastik parçacıklarının insan ve insanların tükettiği hayvansal ürünlerdeki varlığı, toksisitesi araştırma konusu olmuştur. Özellikle reproduktif alanda çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak veteriner hekimlik alanında çalışmalar oldukça azdır. İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da infertilite olgusuyla daha fazla karşılaşmakta ve sebeplerinin araştırılması gerekmektedir. Mikroplastik akümüasyonu hayvanlarda da reproduktif bozulmalara yol açabilir. Bu bölüm mikroplastiklerin dışı kedi ve köpeklerin üreme sistemi üzerine olası etkileri hakkında bilgi vermek amaçlanarak yazılmıştır.

2.Giriş

Plastik kelimesi, "şekillendirilebilen veya kalıplanabilen" anlamına gelen Yunanca plastikos ve "kalıplı" anlamına gelen plastos kelimelerinden türetilmiştir. Plastikler, bakelit (formaldehit ve fenol türevli), polisitren (PS) ve polivinil klorür (PVC), polipropilen ve polietilen tereftalat olarak üretilmeye başlanmış, 1950 lerde ise endüstriyellemiştir (Gündoğdu, 2018). 1950'li yıllardan beri küresel plastik üretimi sürekli artarak 2015 yılında 322 milyon ton, 2016 yılında ise 355 milyon tona ulaşmıştır ve 2050 yılında 33 milyar ton tahmini üretim gerçekleştirileceği öngörülmektedir (Anonim 3, 2017).

3.Mikroplastiklerin Sınıflandırılması

Mikroplastikler (MP) üretildiği plastik malzemesine ve kullanım alanlarına göre çeşitli küçük plastik parçacıklardan oluşmaktadır. Mikroplastikler boyutları, kaynakları, üretildiği malzeme, tipleri, yapısı, şekli, rengi ve aşınma durumuna göre sınıflandırılmaktadır. Boyutu 5 mm'den küçük olan plastik partiküllerine 'mikroplastik', 1 nm ile 1 µm arasında olanlara ise 'nanoplastik' ismi verilmektedir (Hartmann ve ark., 2019; Lai ve ark., 2022).

4.Mikroplastiklerin genel özellikleri ve yayılımı

Mikroplastikler genellikle 2 yolla yayılım gösterir; bunlar birincil ve ikincil olarak adlandırılır. Birincil MP'ler doğrudan endüstriyel ürünlerde veya süreçlerde (kozmetik, temizlik ürünleri gibi) kullanılır. İkincil MP'ler ise daha büyük plastiklerin zamanla bozulması, parçalanması ile oluşur. Plastikler hafif ve şekillendirmeleri kolay, birçok kimyasala karşı dayanıklı, genellikle dönüştürülebilir, lipofilik maddelerdir (Koelmans ve ark., 2016). Bu niteliklere sahip olmasından

çoğunlukla paketleme, kozmetik ürünlerde kullanılır. Kullanım artışından dolayı bazı bilim adamları son yüzyılı “Plastisen (Plasticene)” yani “Plastik Çağ” olarak adlandırmışlardır (Reed, 2015; Rios Mendoza, Karapanagioti, & Álvarez, 2018). Plastik kullanımının son yıllarda giderek artması beraberinde çevre kirliliği ile alakalı sorunları da doğurmuştur. Plastiklerin doğada parçalanması ile farklı boyutlardaki bu maddeler doğa olayları ile yayılım gösterir. Hatta en derin yer olan Mariana çukurunda bile litrede 200-2200 partikül olacak şekilde mikroplastiklere rastlanılmıştır (Peng ve ark., 2018).

Mikroplastikler, mikro düzeyde olmaları nedeniyle kontaminasyon sonucu vücut içerisine kolayca girebilirler. Ayrıca besin zincirinde kolayca hareket edip varlıklarını sürdürebilirler. Biyolojik bozunmaya dirençli oldukları için doğada uzun süre varlığını sürdürürler ve çevre kirliliğine sebep olurlar. Mikroplastiklerin hidrofobik, lipofilik özelliği, yüzeyine tutulum gösterebilen toksik maddelerin varlığı insanlar ve hayvanlar üzerinde toksikolojik boyutlara ulaşabilir. Ayrıca besin zincirinde kolayca hareket ederler ve varlıklarını sürdürürler. Boyut ve hacim dikkate alındığında mikroplastik elyaflar (MF) aynı boyuttaki plastik parçalara göre daha küçük, daha hafiftir ve daha az yer kaplar. Bu, lif formundaki plastiklerin neden havada daha fazla bulunduğunun ve daha kolay taşınabildiğinin cevabıdır (Free , 2014). MP'lerin özellikle kalabalık yerleşim alanlarında havada daha yaygın olduğu ve önemli miktarda petrokimyasal türev içerdikleri vurgulanmaktadır (Dris ve ark., 2016). Plastikler çok uzun ömürlü olduğundan ve daha dayanıklı kompozit türleri üretilip kullanıldığından, atık plastik parçacıklarının çevreye dağıldıktan sonra yüzyıllarca bozulmadan kalması mümkündür.

5.Mikroplastiklere Maruziyet Yolları

Kedi ve köpekler de insanlar gibi çevre ile yoğun bir ilişkide oldukları için mikroplastiklere maruz kalmaktadır. Bu bağlamda insanlar için yapılan çalışmalardaki sonuçların hayvanlarda da gözlemlenmesi olasıdır. Mikroplastik parçaları nano boyutlara inebildiği ve biyolojik bozunmaya dirençli oldukları için çevrede bulunurlar ve temizlenmeleri çok zordur. Mikro plastikler musluk suyu, şişlenmiş su, şeker, tuz, bal, kozmetik gibi kişisel bakım ürünleri hatta havada bile bulunmaktadır. Hava ve gıda ürünleri insanların MP alımında ana kaynaktır. MP'ler insan vücuduna besin ve inhale yolla girebilir (Rist ve ark., 2018; Cox ve ark., 2019; Dris ve ark., 2016). Evcil hayvanlar, özellikle insanlarla aynı yaşam alanını paylaşan kedi ve köpekler birçok aynı kimyasal ajana maruz kalıyor. Yapılan araştırmalar, evcil kedi ve köpeklerin kapalı ortamda bulunan çevresel kirleticilere maruz kaldığını göstermiştir (Karthikraj ve ark., 2018).

Evcil hayvan mamalarının plastik içeren ambalajlarda saklanması, mama ve su kaplarında bulunan plastikler besin yoluyla hayvan tarafından alınabilir. Bunun yanı sıra özellikle köpekler plastik oyuncaklar ile oynarken onları parçalayıp yutabilir veya ağzına aldığı her plastik madde ile MP'lere maruz kalabilir. Yine köpekler koku duyuları gelişmiş ve çevreyi görsel olarak değil koklayarak algılamaya eğilimli hayvanlar oldukları için mikro düzeydeki plastikleri burun yoluyla alabilir. Dış ortamdaki plastik atıkların fazla olması, köpeklerin burun yoluyla plastikleri alma ihtimalini artırır ancak burun mukozası ile dolaşıma katılıp katılmadığı bilinmemekle beraber, bu maruziyet hayvanların burunlarını sık sık yalaması ile oral yoldan da alabilir.

6.Mikroplastik Bileşenlerinin Hormonlar ve Üreme Üzerine Etkileri

Di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP) IV torbalar, oyuncaklar, gıda endüstrisinde gıda paketlemelerinde kullanılan, yumuşak plastiklerde plastize olarak kullanılan bir madde olup Durmaz ve ark. yaptığı bir çalışmada; Jinekomasti hastası çocukların plazma DEHP ve MEHP düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılmış jinekomasti grubunda plazma DEHP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, jinekomasti grubunda plazma DEHP düzeyleri ile dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) arasında anlamlı negatif bir korelasyon belirlenmiştir (Durmaz ve ark., 2010; Erkekoğlu, 2022). Plastiklerin ve onlarla beraber işleme giren maddelerin hormonal bozukluklarının klinik olarak yansımaları göstermiştir. Ayrıca Bisfenol A (BPA) gibi bazı çevresel kirleticiler de evcil hayvan mamalarında tespit edildi (Kang ve Kondo, 2002). Östrojenik etkili olduğu belirtilmektedir (Michałowicz, 2014; Skledar ve ark., 2019). BPA obezite, prostat kanseri, meme kanseri ve nöroblastomalarla ilişkilendirilmektedir (Seachrist ve ark., 2016; Wu ve ark., 2020). Ftalatlar, bisfenol A(BPA) ya da ağır metaller MP'lerin yüzeyinde bulunabilir. Ftalatlar, Bisfenoller, Arsenik, kadmium, kurşun, civa başlıca sentetik endokrin bozuculardandır (Erkekoğlu, 2022). Bu durum evcil hayvanlarda toksikolojik etkiye sebep olabilir. Üreme sisteminde problemlere yol açabilir. Polystyrene (PS) yiyecek ve makyaj malzemesi ambalajlamalarında sıklıkla kullanılır ve yiyeceklere karışması ve insanlar tarafından absorbe edilmesi kolaydır. Erkek farelerde yapılan bir çalışmada, fareler 35 gün boyunca PS-MP'lerine maruz bırakılmış ve PS-MP'lerin testis inflamasyonunu artırdığı, sperm sayısının azaldığını ve sperm deformite oranının arttığını göstermiştir (Hou ve ark., 2021).

Dişi farelerde MP'lere maruziyet üreme toksisitesini indükleyebilir. Yapılan bir çalışmada MP'lerin kalp, karaciğer, dalak, akciğer, böbrek, beyin, bağırsak, uterus ve ovaryum akümüle olduğunu ve aynı zamanda bu organlarda oksidatif

stresi de artırdığını göstermiştir (Liu ve ark., 2022). Ovaryum dişilerde reproduktif ve hormonal açıdan önemli bir organdır. Oositlerin gelişimi ve steroid hormonlarının salgılanmasında görevlidir. Ovaryum ve uterus dokusunda MP'lerin bulunması yabancı cisim etkisi yapacağı için oksidatif stres, inflamasyon, hatta apoptosisi bile artırabilir. An ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MP'lere maruz bırakılan ratlarda, MP'lerin fibrozise sebep olduğu ve ovaryumda apoptozis sonucu, ovaryum rezerv kapasitesini azalttığını göstermiştir (An ve ark., 2021). Bunun yanı sıra mikro plastiklerin; organoklorlu pestisitler, kalıcı organik kirleticiler (KOK'lar), hormon bozucular, antibiyotikler vb. gibi toksik organik kimyasalları ve ağır metalleri yüzeyinde tutabilme kapasiteleri de bulunmaktadır (Yurtsever, 2019). Plastiklerin içindeki katkı maddeleri (Ftalatlar, BPA gibi) hormonal sistem üzerinde bozucu etkilere sahip olabilir, bu da hayvanlarda büyüme ve gelişim süreçlerinin etkilenmesinin yanı sıra üreme sağlığını da bozabilir.

Plastikler ve yüzeyine tutulan maddelerin FDA (Food and drug administration) ve ülkemizdeki kurumlar tarafından belirlenmiş limitleri vardır. Örneğin BPA ile ilgili güvenlik ve risk değerlendirmesi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu NOAEL (Kronik toksisite çalışmalarında, deney hayvanlarında hiçbir olumsuz etkinin görülmediği en yüksek maruz kalma düzeyi) NOAEL (5 mg/kg bw/day; oral maruziyet) olarak FDA 2014 yılı bildirisinde yayınladı (Aungst ve Anderson, 2014). Bununla beraber ülkemizde yapılan bir çalışmada, su damacanelerinin içerdiği BPA'nın insan sağlığı açısından zararlı etki oluşturabilmesi için bir günde ortalama 60 damacana su içmesi gerektiği gösterilmiştir (Erdem ve Acar, 2012). Bu nedenle zararlı olduğu bilinen maddelerin gıdaya hangi oran ve koşullarda geçtiği, hangi dozlarda alındığında olumsuz etki gözlemlendiği önemlidir.

7. Plastiklerin Kullanım Yerleri ve Zararları

Tablo 1: Plastik kodları, etkileri ve kullanıldığı alanları gösterir

SPI KOD	PLASTİK ADI	SAĞLIK ETKİSİ	KULLANILDIĞI YERLER
 PET	Polietilen Teraftalat	Herhangi bir zarar bildirilmemiştir.	Yaygın kullanım. Su, meşrubat şişeleri.
 HDPE	Yüksek Yoğunluklu Polietilen	Herhangi bir zarar bildirilmemiştir.	Yaygın kullanım. Temizlik malzemeleri, Süt şişeleri.
 PVC	Polivinil Klorür	Zararlıdır; öğrenmede zorluk. Bağışıklık, hormon, doğum, genetik bozukluklar.	Şişeler, bardaklar, şeffaf gıda kapları.
 LDPE	Alçak Yoğunluklu Polietilen	Herhangi bir zarar bildirilmemiştir.	Poşetler, şişeler.
 PP	Polipropilen	Herhangi bir zarar bildirilmemiştir.	Bahçe mobilyaları.
 PS	Polistiren	Zararlıdır. Nörotoksik etkisi var.	Paketleme, elektronik ve beyaz eşya.
 OTHER	Biobozunur Hammadde (Polikarbonat Akrilik)	Zararlıdır. Polikarbonat plastikten bisfenol-A (BPA) adıyla bilinen endokrin bozucu sızar.	BPA içerebilir. Kapaklar, tıbbi saklama kapları, su damacaneleri, bardak.

Kaynak; (Tutoğlu, 2019; Yurtsever, 2019)

Zararlı olduğu bilinen plastiklerin yaygın kullanıldığı yerler aşağıda verilmiştir;

PVC: Zararlıdır. Doğum kusurlarına, genetik değışikliklere ve hormonal bozukluklara yol açar. Şişe ve bardaklarda, Şeffaf gıda kapları, Şampuan şişelerinde kullanılır (Tablo 1). Ftalatlar, PVC'yi esnek plastiğe dönüştürür. Ftalatlar plastiklere eklendiklerinde uzun polivinil moleküllerin birbirleri üzerinde kaymasına izin verirler (Heudorf, Mersch-Sundermann, & Angerer, 2007). Fitalat esterleri, üreme sisteminde ve embriyo gelişiminde anormalliklere ve erken doğuma sebep olmaktadır (Anonim 1, 2023).

Polistren: Sert Plastik Ambalajların Kullanıldığı Alanlar: Et viyolleri, Yumurta viyolleri, Çeşitli gıda viyolleri, tek kullanımlık gıda kapları, kapaklar. Stiren nörotoksik etkilidir. Yağ dokuda depolanabilir. Kırmızı kan hücreleri üzerinde, karaciğer, böbrek ve mideye zararı bulunmaktadır (Tutoğlu, 2019).

Polikarbonat, Akrilik: Zararlıdır. Polikarbonat plastikten BPA (Bisfenol-A) sızar. BPA, belirli içecek şişeleri ve çoğu teneke gıda ambalajlarının kaplama maddelerinin üretiminde kullanılan polikarbonat plastikte bulunan bir kimyasal bileşendir. BPA bazlı plastik şişeler berrak ve serttir. Teneke ambalajlarda BPA bazlı kaplama malzemeleri gıda ile teneke arasında, tenekenin paslanmasını ve metalin gıdaya geçmesini önleyen bir bariyer oluşturur. Endokrin bozucudur. Obeziteye, kardiyovasküler hastalıklara, hormonal bozukluklara ve embriyotoksik etkilere yol açmaktadır. Sıklıkla su damacanaları, biberon, bardaklarda kullanılır (Anonim 2, 2024; Tanrısever, 2024).

8.Ölçüm Yöntemleri

Mikroplastiklerin tespit ve analiz edilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır:

Tablo 2: Mikroplastik ölçüm yöntemleri ve çalışma prensipleri

<i>Stereomikroskop</i>	Hazırlanan numuneler doğrudan optik mikroskobun altında bakılır.
<i>Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)</i>	Molekül içi bağlar üzerine 2 ışık arasındaki frekans kayması, moleküler yapıyı ve örneğin kimyasal bileşenlerini tanımlamak için kullanılır. Molekül içi bağlar üzerine düşürülen kızılötesi ışınların, bağların titreşim ve dönme hareketleri ile soğurulmasına dayanır.
<i>Raman Spektroskopisi</i>	Örneğin kimyasal bileşenleri ve moleküller yapısını tanımlamak için 2 ışık arasındaki frekans kaymasını kullanır. Kısacası ışığın madde ile etkileşiminden yararlanır.
<i>Taramalı Elektron Mikroskobu</i>	Yüksek yoğunluklu elektron ışınları örnek yüzeyini tarar ve elektron ışınlarının örnek ile etkileşimi sonucu görüntüler oluşur
<i>Piroliz-gaz kromatografisi kütle spektrometrisi</i>	Mikroplastiklerin termal bozulmaları kullanılarak yapılır.

Kaynak: (Chen, Fu, Yang, & Wang, 2020).

Raman Spektroskopisi: Raman spektroskopisi, mikroplastiklerin kimyasal bileşenlerini tanımlamak için kullanılır. Bu teknik, plastiklerin moleküler yapısını belirleyerek farklı türdeki mikroplastikleri ayırt eder. Yüksek çözünürlük sunarak mikroplastiklerin detaylı ve doğru bir şekilde karakterize edilmesini sağlar. Bu, mikroplastiklerin kaynaklarını ve potansiyel etkilerini daha iyi anlamaya yardımcı olur. Gıda maddeleri ve endüstriyel ürünlerdeki mikroplastiklerin incelenmesinde de kullanılır. Bu çok yönlülük, tekniği çeşitli araştırma ve uygulama alanları için uygun hale getirir. Raman spektroskopisi, mikroplastiklerin çevresel etkilere karşı fotodegradasyon süreçlerini ve diğer kimyasal değişiklikleri izlemek için de kullanılır. Bu, plastiklerin çevresel davranışlarının anlaşılmasına katkı sağlar. Bu metodla 1 mikrometreden küçük mikriplastikler belirlenebilir. Raman teknolojisi mikroplastiklerin identifiye edilmesinde güvenilir bir metottur (Anonim 4, 2024).

FT-IR Spektroskopisi: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), mikroplastiklerin kimyasal yapısını analiz etmek için kullanılan bir başka önemli tekniktir. Bu yöntem, plastiklerin karakteristik kızılötesi spektrumlarını belirler. 20 mikrometreden küçük partiküller analiz edilebilir. Aletler daha pahalıdır ve operatör deneyimi gerektirir. Hataları ortadan kaldırmak için numunelerin ön işleme tabi tutulması gerekir (Chen, Fu, Yang, & Wang, 2020).

Görsel İnceleme ve Mikroskopi: Mikroplastiklerin tespitinde kullanılan en temel yöntemlerden biri görsel inceleme ve mikroskopedir. Bu yöntem, mikroplastiklerin fiziksel özelliklerini ve boyutlarını belirlemekte etkilidir. MP'ler düşük maliyet ile belirlenir ancak 500 mikrometreye kadar olan plastik parçaları görülebilir. Partiküllerin şekil boyut ve renkleri görülebilir (Chen, Fu, Yang, & Wang, 2020).

9.Sonuç ve Tavsiyeler

Bazı mikroplastiklerin çevre ve gıda yoluyla alındığı, bu MP'lerin zararlı etkilerinin bulunduğu yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır.

Kedi ve köpekler gibi evcil hayvanların mikroplastiklere maruz kalması, insanlarda ve ratlarda yapılan çalışmalardaki gibi besin ve çevresel faktörler nedeniyle olabilir. Ayrıca özellikle Türkiye'de sokak hayvanları ile ilgili çıkan yeni yasa, kedi ve köpekleri kısırlaştırmanın sağlık açısından öneminin yeni anlaşılıyor olması, pet hayvanlarda üremenin ve üreme sağlığını daha da önemli bir hale getirecektir. Yine çiftlik hayvanlarında da gözlemlenen fertilité sorunlarının da MP'ler açısından değerlendirilmeye tabii tutulması yeni ve yenilikçi bir bakış açısı getirecektir. Hayvanlarda üreme verimliliğinin üzerine MP'lerin etkisinin daha anlaşılır düzeyde olması gereklidir.

Mikroplastiklerin reproduktif sistem üzerine olan akümülyasyonu ve dağılımını gösteren çalışmalar çok azdır ve bu konudaki bilgiler sınırlıdır. İnsanlarda ve ratlarda yapılan çalışmalar baz alındığında MP'lerin kedi ve köpeklerdeki potansiyel olumsuz etkileri üzerine çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- An, R., Wang, X., Yang, L., Zhang, J., Wang, N., Xu, F., ... Zhang, L. (2021). Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats. *Toxicology*, 449, 152665. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152665>
- Anonim 1. (2023). Mikroplastiklerin İnsan ve Çevre Sağlığı Üzerindeki Etkileri Hakkında Bilimsel Görüş. Ankara. Alındı: <https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Duyuru/551/Bilimsel-Gorus-Mikroplastiklerin-Insan-Ve-Cevre-Sagligi-Uzerindeki-Etkileri-Hakkinda-Bilimsel-Gorus>
- Anonim 2. (2024). Plastik Ambalaj. Alındı: November 11, 2024, <https://sepa.org.tr/sert-plastik-ambalaj-ozellikleri/>
- Anonim 3. (2017). An analysis of European plastics production, demand and waste data. Alındı: November 8, 2024, Plastics Europe website: <https://plasticseurope.org/wp-content/uploads/2021/10/2017-Plastics-the-facts.pdf>
- Anonim 4. (2024). Mikroplastik Karakterizasyonunda Raman Spektroskopisi Tekniği. Alındı: November 9, 2024, <https://labakademi.com.tr/mikroplastik-karakterizasyonundaraman-spektroskopisi-teknigi-2>
- Aungst, J., & Anderson, S. (2014). Final report for the review of literature and data on BPA. Alındı: <chrome-extension://efaidnbmnnnnibpcajpcgcle-findmkaj/https://www.fda.gov/media/90546/download>
- Chen, G., Fu, Z., Yang, H., & Wang, J. (2020). An overview of analytical methods for detecting microplastics in the atmosphere. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 130, 115981. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.115981>
- Cox, K. D., Covernton, G. A., Davies, H. L., Dower, J. F., Juanes, F., & Dudas, S. E. (2019). Human Consumption of Microplastics. *Environmental Science & Technology*, 53(12), 7068–7074. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01517>
- Dris, R., Gasperi, J., Saad, M., Mirande, C., & Tassin, B. (2016). Synthetic fibers in atmospheric fallout: A source of microplastics in the environment? *Marine Pollution Bulletin*, 104(1–2), 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.01.006>
- Durmaz, E., Özmert, E. N., Erkekoğlu, P., Giray, B., Derman, O., Hıncal, F., & Yurdakök, K. (2010). Plasma Phthalate Levels in Pubertal Gynecomastia. *Pediatrics*, 125(1), 122–129. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0724>
- Erdem, Y. K., & Acar, F. (2012). Migration of Bisphenol-A into the Natural Spring Water Packaged in Polycarbonate Carboys. *International Journal of Applied Science and Technology*.
- Erkekoğlu, P. (2022). Plastikleştiriciler; Ftalatlar ve Bisfenoller. In *Endokrin Bozucular ve Sağlık* (35–64). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. <https://doi.org/10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch03>

- Free, C. M., Jensen, O. P., Mason, S. A., Eriksen, M., Williamson, N. J., & Boldgiv, B. (2014). High-levels of microplastic pollution in a large, remote, mountain lake. *Marine Pollution Bulletin*, 85(1), 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.06.001>
- Gündoğdu, S. (2018). Contamination of table salts from Turkey with microplastics. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 35(5), 1006–1014. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1447694>
- Hartmann, N. B., Hüffer, T., Thompson, R. C., Hassellöv, M., Verschoor, A., Daugaard, A. E., ... Wagner, M. (2019). Are We Speaking the Same Language? Recommendations for a Definition and Categorization Framework for Plastic Debris. *Environmental Science & Technology*, 53(3), 1039–1047. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b05297>
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., & Angerer, J. (2007). Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), 623–634. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.011>
- Hou, J., Lei, Z., Cui, L., Hou, Y., Yang, L., An, R., ... Zhang, L. (2021). Polystyrene microplastics lead to pyroptosis and apoptosis of ovarian granulosa cells via NLRP3/Caspase-1 signaling pathway in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 212, 112012. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112012>
- Kang, J.-H., & Kondo, F. (2002). Determination of bisphenol A in canned pet foods. *Research in Veterinary Science*, 73(2), 177–182. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00102-9](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00102-9)
- Karthikraj, R., Borkar, S., Lee, S., & Kannan, K. (2018). Parabens and Their Metabolites in Pet Food and Urine from New York State, United States. *Environmental Science & Technology*, 52(6), 3727–3737. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05981>
- Koelmans, A. A., Bakir, A., Burton, G. A., & Janssen, C. R. (2016). Microplastic as a Vector for Chemicals in the Aquatic Environment: Critical Review and Model-Supported Reinterpretation of Empirical Studies. *Environmental Science & Technology*, 50(7), 3315–3326. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b06069>
- Lai, H., Liu, X., & Qu, M. (2022). Nanoplastics and Human Health: Hazard Identification and Biointerface. *Nanomaterials*, 12(8), 1298. <https://doi.org/10.3390/nano12081298>
- Liu, Z., Zhuan, Q., Zhang, L., Meng, L., Fu, X., & Hou, Y. (2022). Polystyrene microplastics induced female reproductive toxicity in mice. *Journal of Hazardous Materials*, 424, 127629. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127629>
- Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 738–758. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.02.003>

- Peng, X., Chen, M., Chen, S., Dasgupta, S., Xu, H., Ta, K., ... Bai, S. (2018). Microplastics contaminate the deepest part of the world's ocean. *Geochemical Perspectives Letters*, 1–5. <https://doi.org/10.7185/geochemlet.1829>
- Reed, C. (2015). Dawn of the plasticene age. *New Scientist*, 225 (3006), 28–32. [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(15\)60215-9](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(15)60215-9)
- Rios Mendoza, L. M., Karapanagioti, H., & Álvarez, N. R. (2018). Micro (nanoplastics) in the marine environment: Current knowledge and gaps. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 1, 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2017.11.004>
- Rist, S., Carney Almroth, B., Hartmann, N. B., & Karlsson, T. M. (2018). A critical perspective on early communications concerning human health aspects of microplastics. *Science of The Total Environment*, 626, 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.092>
- Seachrist, D. D., Bonk, K. W., Ho, S.-M., Prins, G. S., Soto, A. M., & Keri, R. A. (2016). A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*, 59, 167–182. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.09.006>
- Skledar, D. G., Carino, A., Trontelj, J., Troberg, J., Distrutti, E., Marchianò, S., ... Mašič, L. P. (2019). Endocrine activities and adipogenic effects of bisphenol AF and its main metabolite. *Chemosphere*, 215, 870–880. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.129>
- Tanrısever, T. (2024). Geri Dönüşüm Sembollerindeki Sayılar. Alındı: November 8, https://taner.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/polimerlaboratuvari/geridonusum.html
- Tutoğlu, N. (2019). Sucul Ortamdaki Mikroplastiklerin İnsan Sağlığına Etkisi ve Arıtma Yöntemlerinin Araştırılması. Tarım ve Orman Bakanlığı, Su Yönetimi Genel Müdürlüğü, Ankara. Alındı: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.tarimorman.gov.tr/SYGM/Belgeler/TEZLER/UZMANLIK%20TEZ%C4%B0%20-%20N%C4%B0L%C3%9CFER%20TUTOGLU.pdf>
- Wu, W., Li, M., Liu, A., Wu, C., Li, D., Deng, Q., ... Hong, Y. (2020). Bisphenol A and the Risk of Obesity a Systematic Review With Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence. *Dose-Response*, 18(2), 155932582091694. <https://doi.org/10.1177/1559325820916949>
- Yurtsever, M. (2019). Nano- ve Mikroplastik'lerin İnsan Sağlığı ve Ekosistem Üzerindeki Olası Etkileri. *Menba Kastamonu Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 17–24.



BÖLÜM 33

Osteokalsin, Osteopontin, Osteonektin ve Genital Sistem Üzerine Etkileri

***Abdullah Said Tekin¹ & Uğur Topaloğlu² &
Mehmet Erdem Akbalık³***

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Orcid:0009-0006-7325-1136

² Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Orcid:0000-0002-8306-491X

³ Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Orcid:0000-0001-9898-0593

Giriş

Kemik, organik ve inorganik maddelerden oluşan, kemik iliği ve bunları çevreleyen bir bağ dokuya (periosteum) sahip sinir yönünden oldukça zengin bir dokudur (Topaloğlu ve ark., 2017; Yazıcı & Kutlu, 2011). Kemiklerin, vücudun hareketini sağlamak ve vital organların korunması gibi önemli fonksiyonları vardır. Diğer önemli fonksiyonları arasında kan hücre oluşumu (hematopoiesis), bu hücrelerin sistemik dolaşıma salınması, yaygın organ disfonksiyonlarında asit-baz dengesini ayarlamak ayrıca kalsiyum, fosfor, sitokinler, büyüme faktörleri gibi maddeleri depolamak yer almaktadır (İnsal & Pişkin, 2017). Kemik, kemik doku hücreleri ve ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır. Ekstrasellüler matriks ise Tip-I kolajen ayrıca proteoglikanlar, glikoproteinler ve sialoproteinler gibi çok sayıda matriks proteinini içerir (Topaloğlu ve ark., 2011). Bölüm konumuzu oluşturan osteokalsin (OC), osteopontin (OPN) ve osteonektin (SPARC/ON) de kemik matriksinde bulunan glikoproteinlerdir.

OSTEOKALSİN (OC)

Kemik, yıllardır sadece koruma ve destek rolü üstlenen statik bir organ olarak düşünülmüştür. Ayrıca fosfat ve kalsiyum homeostazisini düzenlediği de bilinmektedir.

Son yıllarda ise kemiğin sadece hayati organlara destek ve koruma sağlamakla kalmayıp aynı zamanda çeşitli hormonları salgılayarak bazı fizyolojik yolları kontrol eden endokrin fonksiyonu ile tanınmaya başladığı bilinmektedir. Kemik vücuda destek sağlarken üç ana hücreden destek almaktadır. Bu hücreler osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblast ve osteoklast kemiğin yıkılma ve yeniden oluşturma sürecinde görev almaktadırlar. Osteoblastlar, hücre dışı matriksi sentezleme ve koruma görevini üstlenirler. Tip-I kolajenin sentezlenmesinden ve osteoklastların farklılaşmasından sorumludurlar (Moser ve Eerden., 2019). Ayrıca kemik dokunun endokrin rolünü üstlenen osteoblastlar, sahip oldukları kemik GLA proteini (B-GLAP) tarafından sentezlenen, non-kolajenöz osteokalsin ile bu rolü gerçekleştirirler (Coşkun ve ark., 2019).

OC, osteoblastlar tarafından salgılanmakla birlikte kemik mineralizasyonu üzerinde yalnızca küçük bir etkiye sahiptir. Ancak burada önemli olan, OC'in kemik mineralizasyonu ve farklılaşma sürecinin son aşamalarında, yani olgun osteoblastlar tarafından sentezlenmesidir. Bu da OC'i kemik formasyonunun bir markırı yapar. Her ne kadar OC osteospesifik bir ürün olsa da son yapılan çalışmalarda megakaryositler ve adipositlerden de salgılandığı rapor edilmiştir (Çatık, 2015).

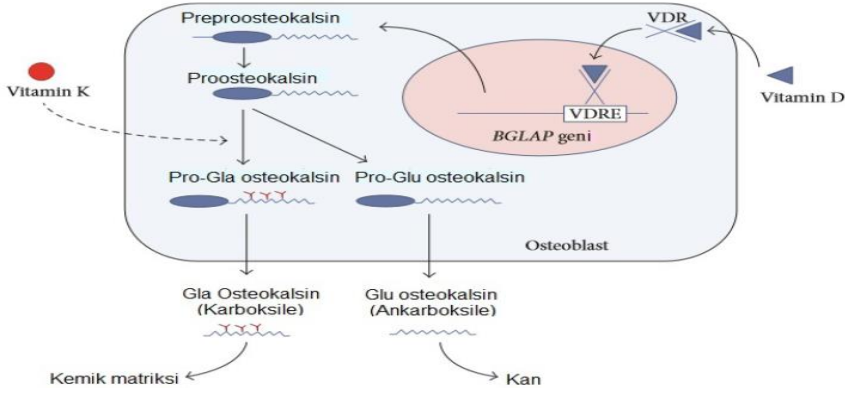
OC, kemik gama glutamik asit proteini (B-GLAP) olarak adlandırılan gamma karboksiglutamik asit rezidülerinin bağlandığı proteindir. Öncelikle osteoblastlar tarafından üretilen, 46-50 aminoasitli, alfa-heliks yapısında ve 5.6 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (Coşkun ve ark., 2019).

Kemik dokunun endokrin işlevini üstlenen OC, glikoz metabolizmasının düzenlenmesinden üreme ve infertiliteye, ayrıca bilişsel süreçlerin kontrolüne kadar geniş bir role sahiptir. OC, beyinde nörotransmitter üretimini arttırmak, enerji metabolizmasına etki ederek insülin seviyesini kontrol etmek ve testislerde testosteron üretimini uyarmak için hareket eder (Zoch ve ark., 2016).

OC, yağ doku, kas doku ve Leydig hücrelerinde bulunur. Kendine özgü GPRC6A reseptörüne bağlanarak bu dokulara etki eder. OC, çeşitli büyüme faktörleri, hormonlar (parathormon, östrojen vb.), sitokinler ve vitaminlerin (D₃, K vit. vb.) uyarısıyla sentezlenir. D vitamini; B-GLAP genindeki kendine özgü bölge (Vitamin D Response Element- VDRE) aracılığıyla OC transkripsiyonunu direkt stimüle ederken, K vitamini OC’i karboksile etmede rol oynar. BGLAP geni, osteoblast proliferasyonunda inaktifken, osteoblast farklılaşma döneminde aktif hale geçmektedir (Coşkun ve ark., 2019).

Preproosteokalsin transkripsiyonu D vitamini stimülasyonu ile gerçekleşir. Ardından proteoliz süreci başlayarak prepeptid ve proosteokalsin oluşur. K vitamini varlığında post-translasyonel olarak gamma glutamik karboksilaz enzimi tarafından glutamik asitin çeşitli rezidüleri (17,21,24) karboksillenir. Bu süreci takiben karboksillenme seviyelerine göre iki pro-osteokalsin formu oluşur. Son bir proteolitik süreç ile karboksile osteokalsin (cOC) ve ankarboksile osteokalsin (ucOC) formları oluşur. Her iki formun da oluşumu kalsiyuma bağlı olup, cOC kalsiyuma ve hidroksiapetite bağlanır ve kemik matriksinde OC birikimi sağlar. ucOC ise hidroksiapetite düşük afiniteye sahip olduğu için sistemik dolaşıma geçer. cOC biyolojik olarak inaktifken, ucOC aktiftir ve hormon karakterindedir (Coşkun ve ark., 2019). cOC kemik mineralizasyonunu desteklerken ve kemik gücünü artırırken, ucOC pankreas, gonadlar ve yağ dokusunu hedef alan ve çeşitli fonksiyonları olan endokrinolojik formdur. Bundan dolayı ucOC klinik çalışmalarda OC’in endokrinolojik aktif formu olarak kabul edilir. ucOC formunun pankreasta GPRC6A reseptörüne bağlanarak beta-hücre çoğalmasında ve insülin üretilmesini destekler. Ayrıca pankreas beta-hücrelerinde delta benzeri hücre üretimini artırır. Delta hücreleri ise osteoblastlarda insülin sinyalizasyonu ile OC salgısını inhibe eder. Bu da aslında pankreas ile kemik arasında pozitif feedback sağlamış olur. Yani aslında OC burada bir hormon değil bir ara eleman olarak görev yapar. Ayrıca ucOC formu, yağ dokusundan adinopektin salgılanmasını, iskelet kas kapasitesinin artırılmasını ve testislerde testosteron salgısının

arttırılmasını da sağlar. Bağırsakta ise glukagon benzeri peptid (GLP-1) ekspresyonunu arttırarak beyindeki bilişsel işlevleri aktive eder (Martiniova ve ark., 2024). Ayrıca Aurora Patti ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları bir çalışmada, farelerde OC geninin silinmesi ile beraber bu farelerde açlık hiperglisemisi, hipoinülinemi, insülin direnci, obezite, testosteron sentezinde ve kas kütlelerinde azalma gibi durumlar gözlenmiştir. Bu da OC'in ucOC formunun glikoz metabolizmasına ve diğer organlara etkilerini kanıtlar niteliktedir.

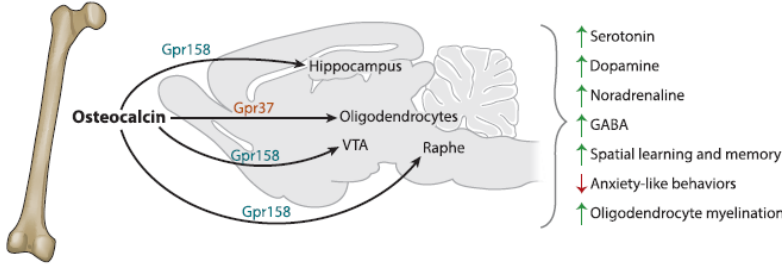


Şekil 1: Osteoblastlarda osteokalsin üretimi. Resimde vitamin D'nin BGLAP genine bağlanarak preproosteokalsin üretimini indüklemesi ve ardından proosteokalsine dönüşmesi gösterilmiştir. Vitamin K'nun etkisi ile proosteokalsin karboksile ve ankarboksile formlara dönüşerek kemik matrisi ve kana gönderilmiştir (Coskun ve ark., 2019).

OC'in, kemik oluşumunu inhibe ettiği de bilinmektedir. Bununla ilgili Toshihisa Komori (2020) tarafından yapılan çalışmada, Dörtier dönüşüm kızılötesi mikroskopisi (FTIR) analizi, önceki OC - farelerde femoral kemikte mineral olgunlaşmasının bozulduğu görülmüştür. Raman mikrospektroskopisi analizinde ise önceki OC - farelerde femoral kortikal kemik daha yüksek bir kristalliniteye sahip bulunmuş ve karbonat-fosfat oranında düşme gözlenmiştir. Yani OC kemik üretim ve mineralizasyonuna da katkıda bulunmaktadır.

Sarah C. Moser ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir araştırma da, OC eksikliği oluşturulan farelerin daha pasif olduğu, vahşi tip yavrulara kıyasla daha fazla kaygı ve azalmış hafıza problemi ile karşılaştığı gösterildi. Ayrıca Qury ve arkadaşlarının daha önce yaptığı çalışmalarda OC'in kan beyin bariyerini kolayca aştığı, öğrenme ve hafıza merkezlerinin oluşumunu destekleyici dopamin, serotonin ve epinefrin gibi nörotransmitterler sentezlemek için beyin sapı, orta beyin

ve hipokampusta etki ettiğini göstermiştir (Zoch ve ark., 2016). Bunun yanında OC eksik farelerde anatomik olarak beyin ve özellikle de hipokampus bölgesinin daha küçük olduğu ve daha az geliştiği de gösterilmiştir. Ayrıca OC'in tehlikelerden kaçmak için gerekli olan hareketi destekleme için gerekli temel fizyolojik sürecin ve akut stres yönetiminin de OC ile düzenlendiği gösterildi. OC tüm bu işlevleri yerine getirirken çeşitli nörotransmitterler ile bağ kurar (Karsenty, 2023).



Şekil 2: Osteokalsinin beyine etkisi. Osteokalsin beyine iki farklı reseptöre bağlanarak etki eder. Gpr37 reseptörü aracılığıyla sinir iletimini sağlarken, Gpr158 reseptörü aracılığıyla da beyin farklı bölgelerine etki eder ve çeşitli nörotransmitterlerin sentezini düzenler (Karsenty, 2023).

Son olarak OC'in vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu düzenlediği de gözlemlenmiştir. İmmunohistokimya ile karotid arterlerin kalsifiye plaklarındaki vasküler düz kas hücrelerinin kalsifiye dokularında OC varlığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, düşüncüyü desteklemektedir (Rubert & De la Piedra, 2020).

Özet olarak OC, kemikten salgılanarak çeşitli formları aracılığıyla vücudun birçok yerinde ve birçok mekanizmasında aktif olarak görev almaktadır. Bazı organlarda direk hormon olarak görev yaparken bazı organlarda hormonlara ve hücreler arası iletişime katkı sağlayarak farklı roller üstlenmiştir.

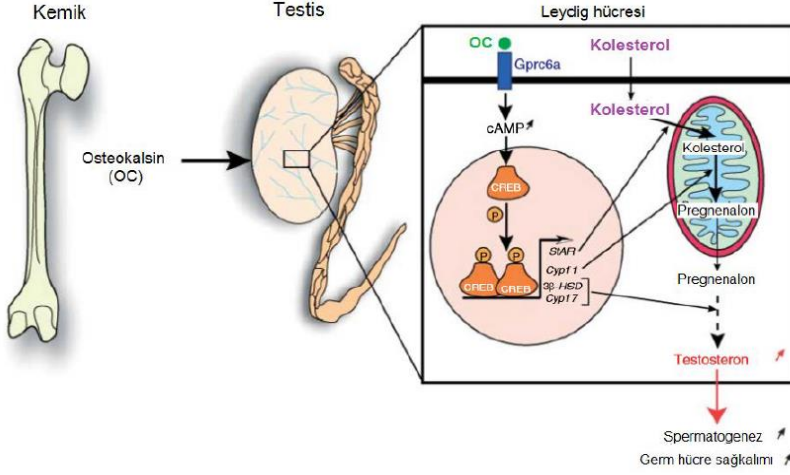
Osteokalsin'in Genital Sistemdeki Rolü

Son yapılan çalışmalar kas, yağ doku, karaciğer ve pankreas gibi organlarda glikoz metabolizmasını düzenleyen OC'in, erkek genital sistemde de önemli bir görevi olduğunu göstermiştir (Haspolat & Aktar, 2015). OC, özellikle steroid hormonların sentez ve düzenlenmesinde etkin rol oynar. Qury ve arkadaşlarının OC - ve Lüteinleştirici Hormon (LH) - fareler ile yaptıkları çalışmalarda, OC – farelerin genital sistem organlarından, testis, epididimis ve seminal vezikül hacminin azaldığı, Leydig hücre yapısının bozulduğu, testosteron ve sperm seviyelerinin düştüğü ancak LH seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Coşkun ve ark., 2019).

Lüteinleştirici Hormon Reseptörü (LHR) – farelerde ise OC miktarında artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular, OC ve LH'nin birbirleri üzerinde etkilerinin olmadığını, OC'in hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPG) aksından bağımsız şekilde Leydig hücrelerine etki ederek testosteron salınımını uyardığını göstermiştir. Dişi farelerde ise OC eksikliğinin uterus yapısı, ovaryum hacmi, follikül sayısı ve hormon seviyelerinde bir değişim gözlemlenmemiştir. Yani dişilerde, erkeklere benzer anormalliklere rastlanmamıştır (Coşkun ve ark., 2019).

OC testiste, testosteron üretiminin sentezini arttırması dışında, erkeklerde fertilitiyi düzenlemekte ve germ hücre apoptozunu engellemektedir. Bu fare modelleri OC eksikliğinin Leydig hücre olgunlaşmasını bozduğu ve testosteron sentezinin azaldığını göstermiştir. OC'in gösterdiği tüm bu etkiler, ankarboksile osteokalsin (ucOC) formu ile gerçekleştirilir (Coşkun ve ark., 2019). Ayrıca embriyo kaynaklı OC, steroidojenik faktör 1 (SF1) için pozitif bir düzenleyicidir. Bununla beraber adrenal bez gelişiminin ana düzenleyicisi olarak görev alır. Yani gelişmekte olan adrenal korteks hücrelerinde Gpr1 158 reseptörü aracılığıyla adrenal korteksin oluşumu sağlanır ve yaşam boyunca adrenal steroidogenezin bir belirleyicisi olur (Karsenty, 2023).

ucOC'nin etki mekanizmasına bakacak olursak, ucOC'nin, Leydig hücrelerine ait özel reseptörü, GPCR (G-Protein Coupled Receptor) ailesinin bir üyesidir. Bu ailedeki yirmi iki reseptör testiste bulunurken, dört tanesi de Leydig hücrelerinde bulunur. Leydig hücrelerindeki bu dört tip içerisinde en çok bilinen GPRC6A (G-protein coupled receptor-6A)'dır. GPRC6A; beyin, kalp, akciğer, dalak, böbrek, iskelet kası, yağ doku ve pankreatik B hücrelerinde eksprese olunurken, ovaryumlarda eksprese olmaz. OC, LH reseptörünü pas geçerek, GPRC6A'ya bağlanır. Daha sonra cAMP artar. Artan cAMP, testosteron biyosentezini regüle eder ve transkripsiyonel faktör CREB'i uyarır. CREB aktivasyonu ile steroidojenik enzim proteinlerini ekspresyonu uyarılır. Sonuç olarak testosteron sentezi başlar (Coşkun ve ark., 2019).



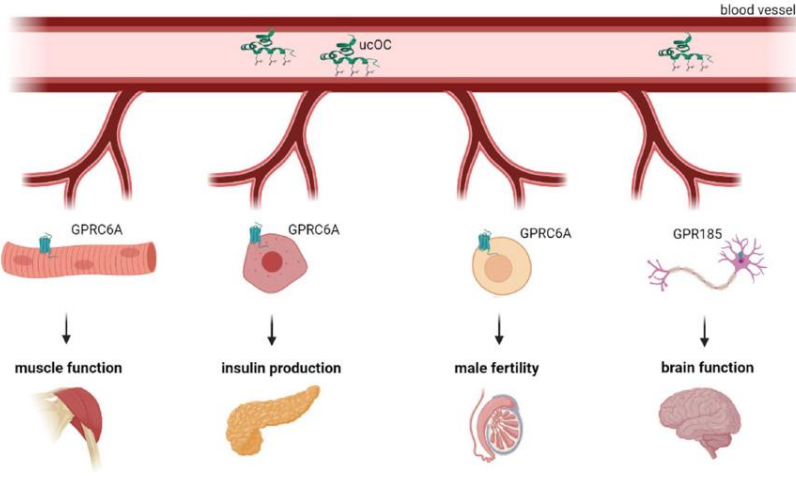
Şekil 3: Testiste osteokalsin aracılı testosteron üretimi (Coşkun ve ark., 2019).

OC'in doğurganlığa etkisi üzerine yapılan önceki çalışmalarda, OC içermeyen farelerin üremede kötü olduğu ve vahşi tip benzerlerine göre önemli ölçüde daha az yavru verdikleri gözlemlendi. Bu da ucOC'nin doğurganlığı ve seks steroid hormonlarının üretimini düzenlediğini gösterdi. Aynı şekilde ucOC, testislerde testosteron salınımını arttırırken ovaryum eksplantları tarafından üretilen estradiol ve progesteron seviyelerini etkilemedi. OC eksikliği bulunan farelerde testosteron salınımı azalacağından oligospermi, üreme organlarının morfolojisinde bozulmalar ve olgunlaşma sürecinde aksaklıklar gözlenmiştir (Zoch ve ark., 2016).

Karsenty ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir başka çalışmada ise OC - farelerin kas kütlelerinde azalma, vahşi tip fareler ile çiftleştirildiklerinde yavru sayısının vahşi tiplere göre daha az olduğu ayrıca doğum sıklığının azaldığı gözlemlendi.

Kas kütleleri azalışının sebeplerinden biri de, kas kaynaklı interlökin-6 (IL-6) düzeyinin arttığı osteoklast farklılaşmasının ve kemik rezorpsiyonunu indükleyerek miyofibrillere yağ asitleri ve glikoz alınımını gerçekleştirilmesi olarak düşünülebilir (Komori, 2020).

Kemirgenlerde, ovaryumların çıkarılmasından sonra serum OC düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca osteoblastların üst sınırları ile indüklenmiş ovaryum ve testis eksplantları kullanılarak ortak kültür deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu deneyler sonucunda osteoblastlardan üretilen OC'in testosteron salınımını güçlü bir şekilde indüklediği ancak estradiol ve progesteron üretimini uyarmadığı görülmüştür (Moser & Eerden, 2019).



Şekil 4: ucOC'nin işlevlerini ve aracı reseptörlerinin şematik gösterimi. ucOC sistemik dolaşıma salındıktan sonra GPRC6A reseptörüne bağlanır, ki bu reseptörler kaslarda, pankreasta, testislerde ve beyinde bulunur, ve ardından kas fonksiyonları, insülin üretimi, fertilitte ve beyin fonksiyonlarını düzenler (Martiniakova ve ark., 2024).

OSTEOPONTİN (OPN)

OPN molekülü 44 kDa ağırlığında, arginin, glisin ve aspartat içeren asidik yapılı, non-kolajen glikoproteindir. OPN, küçük integrin bağlayıcı ligand N-bağlı glikoprotein (SIBLING) ailesine ait, glikozillenmiş, asidik bir fosfoproteindir ve birçok dokuda bulunur. İlk olarak sığır kemiğinin mineralize olmamış matriksinde tanımlanan OPN (1986), daha sonra birçok doku ve sıvıda tanımlanmıştır. (Zhao ve ark., 2018).

Glutamik asit, aspartik asit ve serin kalıntıları açısından zengin bir protein olan OPN, hidroksiapatit ve kalsiyum iyonlarına bağlanabilmesini sağlayan bir poliaspartik asit motifine ayrıca hücrelerin integrinlere bağlanmasını destekleyen RGD (Arg-Gly-Asp) amino asit dizisine sahiptir. OPN başlıca osteoblastlardan ve diğer hemopoetik organlardan sentezlense de nötrofillerden, dentrik hücrelerden, NK hücrelerden, T ve B hücreleri, beyin, düz kas dokusu, dişler, meme bezlerinin endotel hücreleri, pankreas, safra kesesi, erkek ve dişi genital yolları ve plasenta olmak üzere vücudun birçok yerinden sentezlenmektedir (Kardelen, 2020). Bu organlar dışında, kan, idrar, safra, süt gibi bahsedilen organların salgılarında da gözlemlenmektedir (Ecer, 2022). OPN bir ekstraselüler matriks proteini olup hücre adezyonu, anjiyogenez, tümör metastazı ve dokunun yeniden şekillenmesi gibi birçok görevde rol alır. Ayrıca kemik şekillenmesi ve kemiklerin matriksinin mineral yapısına osteoklast sağlar, bu da onun kemik bütünlüğünün korunması

ve şekillenmesinde önemli bir görev üstlendiğini gösterir. Ek olarak OPN doğal ve kazanılmış immun sistemlerini düzenlemektedir. OPN, Tip-I yardımcı hücre sitokinlerin üretimini düzenleyerek immun yanıtı destekler, immun sistemde gen ekspresyonlarını düzenler, intraselüler yolları da aktive eder (Kardelen, 2020). OPN eksikliği olan farelerin hücre içi patojenler ve enfeksiyona yanıt vermekte güçlük çektiği ve immun sistemin zayıfladığı gözlemlenmiştir. OPN'nin bir diğer fonksiyonu ise hücrelerel adezyon ve migrasyonu kolaylaştırmasıdır. Çeşitli endotel, mezenkimal, epitel, inflamatuvar hücreler için hücre yapıştırıcısı ve göç düzenleyicisi olarak görev alır. OPN, hücre yüzeyindeki integrin reseptörlerine bağlanarak hücre-hücre bağlanmasını ve hücre yayılmasını teşvik eder (Giachekki & Steitz, 2000). OPN'nin hücre adezyon ve migrasyonu, anjiyojenik özelliklerini de ortaya koymuştur. Ayrıca OPN, monosit düzenleyici olarak rol oynamaktadır. Özellikle yara iyileşmesi ve inflamasyonda OPN seviyesinde belirgin bir artış tespit edilmiştir (Johnson ve ark., 2000).

Son olarak embriyonun implantasyonu sırasında, OPN endometriyum hücre yüzeyindeki integrin-8 reseptörlerine bağlanarak implantasyonu desteklediği düşünülmektedir (Kardelen, 2020).

Osteopontin'in Genital Sistemdeki Rolü

Yapılan çalışmalarda, OPN spermatogonia'dan, erken pekiten spermatositlere kadar germ hücre farklılaşmasının erken evrelerinde gözlenirken diğer germ hücrelerinde tespit edilememiştir. Spermatogonia ve preleptolen spermatositler bir yandan bazal membran ile bir yandan da Sertoli hücreleri ile temas kurduğundan, OPN erken germ hücrelerini, hücre yüzeyine bağlama yetenekleri yoluyla hem hücre dışı matriks bileşenlerine hem de Sertoli hücrelerine bağlayabilir. Bu bağlamayı yapıştırıcı özellikleri ile yapmaktadır (Luedtke ve ark., 2000). OPN her ne kadar erken spermatogonia ile ilişkili olarak tespit edilse de doğum sonrası yetişkin Sertoli hücrelerinde tespit edilemedi (Cancel ve ark., 1999).

OPN özellikle testis farklılaşmasının erken aşamalarında, embriyonik testis gelişimi sırasında Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında tespit edildi. Bunun nedeni olarak Sertoli hücrelerinde germ hücrelerini çevrelemek ve beslemek için kordonlara doğru uzanan sitoplazmik süreç oluşumu gösterilebilir (Wilson & Koopman, 2005).

OPN'nin testis, epididimis, vas deferens, prostat ve bulboürethral bezlerde tespit edilemediğini ancak epitel yüzeyinde, ampulla ve seminal vezikül lümeninde bulunduğu gözlemlendi. Epididimis'de, hücreye ve bölgeye özgü ekspresyon gözlemlendi (Cancel ve ark., 1999).

Gelişmekte olan testis kordonlarının Sertoli hücreleri tarafından, her iki cinsiyetin mezonefrik tübüllerinde ve geçici olarak her iki cinsiyetin müllerian kanallarında sentezlendiği belirlendi (Wilson ve ark., 2005). Efferent kanalların silyalı olmayan hücrelerdeki OPN ekspresyonu, orşidektomi veya efferent kanal ligasyonundan sonra değişmemiştir. Bu nedenle testosteronun bu kanallarda OPN ekspresyonunu düzenlemediği düşünüldü (Luedtke ve ark., 2002).

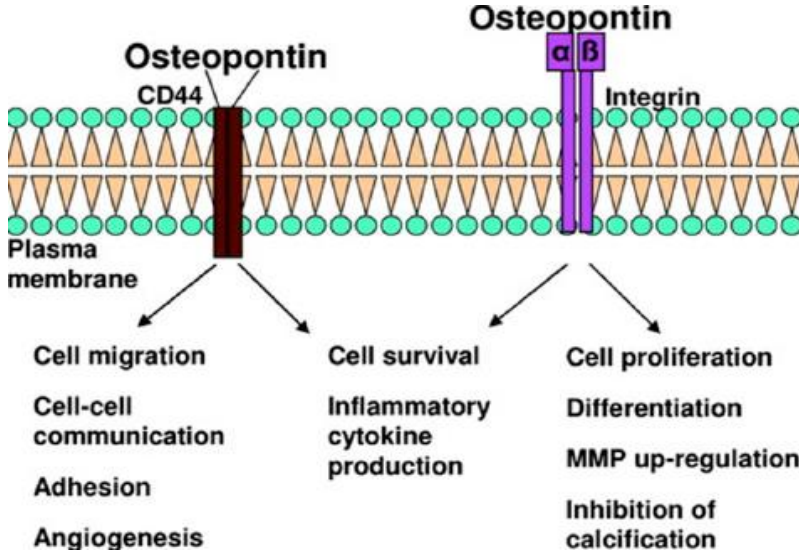
Yapılan çalışmalarda artırılmış sıgır OPN'sine (anti-OPN) karşı üretilmiş bir poliklonal tavşan antikoru ile sperm zarlarında, testis homojenatlarında ve cauda epididimal sıvıda OPN tespit edilmiştir. Bu OPN'nin özellikle spermin baş kısmındaki post akrozomal alanda ve orta kısmında lokalize olduğunu göstermiştir. Spermiyum, oositlere maruz kalmadan anti-OPN ile muamele edildiği için dölleme oranları azalmıştır. Buna bakılarak OPN'nin spermatozoon kapasitesini indüklediği ve canlılığına pozitif yönde etki ettiği görülmüştür (Erikson, 2007).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, OPN'nin rat sperm başının dorsal kısmında bulunduğu, integrinlere ve diğer hücre zarı reseptörlerine bağlanmasını sağlayan bir RGD aminoasit dizisi içerdiği görülmüştür. Bu bağlanma, hücre-hücre yapışmasını ve hücre içi sinyal yollarını tetikler (Erikson, 2007).

OPN'nin üremedeki işlevleri, özellikle de dişi genital sisteminde giderek daha belirgin hale gelmektedir. OPN, özellikle gebe hayvanların uterusunda en fazla artış göstermiş proteindir. OPN enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, lenfokinler, hormonlar, taşıma proteinleri ve diğer maddeleri içeren endometriyal bez sekresyonlarının önemli bir bileşenidir (Erikson, 2007). OPN, implantasyonu ve plasantasyonu kolaylaştırmak için trofektoderm ve endometriyumdaki integrinlere bağlanan bir ligandır (Johnson ve ark.,2000).

OPN, CD44 gibi birçok antijene bağlanır. OPN bu antijenlere bağlanarak belirli fonksiyonel sonuçlar üretir. Bu sonuçlar, hücre göçü, hücreler arası bağlantı, kalsifikasyonun inhibisyonudur. Bu bağlanmalar, OPN'nin transkripsiyonel olarak progesteron sentezini, foliküler anjiyogenezi arttırdığını göstermiştir. Ayrıca OPN çok işlevli bir molekül olduğundan ovaryum hasarının neden olduğu yenidoğan yapışma, erken luteal hücrelerin hayatta kalması gibi diğer fizyolojik süreçlerde görev alır. Bu antijenlerin blokörlerinin kullanıldığı bir blok analizinde

ovulasyondaki OPN fonksiyonunun özellikle ligand-reseptör etkileşimi üzerine kurulu olduğu söylenebilir (Erikson, 2007).



Şekil 5: Osteopontin'in bağlanma mekanizması. OPN CD44 antijenine ve integrinlere bağlanarak hücre ile ilgili bir çok fonksiyonu yerine getirir (Kardelen, 2020).

Dişilerin endometriyum ve yumurta kanalında OPN tespit edildi. OPN seviyesinde, periovulatar ve luteal aşamalar sırasında ovaryumlarda, hCG uyarımına bağlı olarak önemli ölçüde artış olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan ayrıntılı çalışmalar sonucunda OPN transkriptler aracılığıyla sığır ovaryumlarında, foliküllerde ve korpus luteumda gözlemlendi. Son yapılan çalışmalar ise OPN'nin özellikle östrus döngüsünün luteal fazında sığır luteal hücrelerinde lokalize olduğunu ve korpus luteum gelişim ve gerilemesini sağladığını göstermiştir (Erikson, 2007).

OPN geni çıkarılmış farelerde, gebe dişilerin taşıdığı embriyo sayısında bir değişiklik olmamış ancak embriyoların gelişimleri az olmuş ve boyutları küçük kalmıştır (Johnson ve ark., 2000). OPN'nin yüzeysel implantasyonu ve plasantasyonu kolaylaştırmak için trofektoderm ve endometriyumda integrinlere bağlandığı bilinmektedir. Genital bezler, konseptusu (embriyo ve ilişkili zarlar) beslemek için histotrof üretir. Bu salgıların konseptusun yeniden şekillenmesini, yapışmasını, implantasyonunu ve plasentalanmasını desteklediği varsayılmaktadır. OPN, histotrofun bir bileşenidir çünkü gebe koyunların 11. ve 17. günler arasında

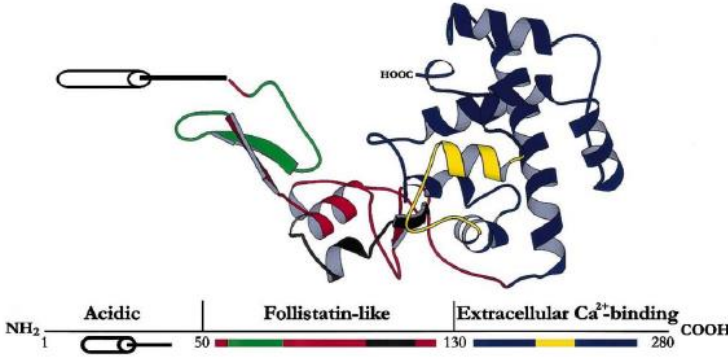
uterus yıkamalarında artar, bu dönem erken implantasyonun yapışma ve bağlanma evrelerine karşılık gelir. Salgılanan OPN daha sonra trofektoderm ve uterus tarafından eksprese edilen integrin heterodimerlerine bağlanarak konseptusun embriyo dışı plasenta zarlarının morfolojisindeki değişiklikleri uyarabilir, implantasyon ve plasantasyon için gerekli olan lüminal epitel (LE) ve trofektoderm arasında yapışmayı başlatabilir (Johnson ve ark., 2000).

OSTEONEKTİN (SPARC/ON)

ON kolajen bağlayıcı, çok işlevli, matriselüler, 32 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Kemikte çok bulunur ve non-kolajen yapıdadır. Hücre içi ve hücre dışı matriks bileşenlerine bağlanır. SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine), 43K proteini ve BM-40 olarak da adlandırılır (Brekken & Sage, 2000).

SPARC'ın üç domaini bulunur: Asidik domain: Kalsiyuma bağlanma afinitesi düşük olan ve SPARC ailesi proteinleri arasında farklılığı oluşturan bölümdür. Ekstraselüler matriks üretimini, hücre yayılmasını ve kemotaksisi engellediği tespit edilmiştir. Sisteince zengin domain: Follistatin benzeri olan bu domain, bakır (Cu^{2+}) bağlanma bölgesine sahiptir. Hücre proliferasyonunu engelleyebilir. Ekstraselüler Ca^{2+} bağlanma domaini: ON'in karboksi ucunda bulunur. Hücre ve kolajen tiplerine bağlanma özelliği vardır (Lane & Sage, 1994).

Kemik dokuda kalsiyum iyonuna bağlanarak mineralizasyona katkıda bulunması ve kemik matriksinde en yaygın non-kolajen protein olması SPARC'ın en iyi bilinen özelliklerindendir. Ayrıca hücre adezyonu, hücre sirkülasyonu ve belirli büyüme faktörlerine dokunun verdiği yanıtı engeller. Ekstraselüler matriks ve matriks metaloproteinazlarının sentezini düzenler. Anjiyogenez, tümörögenез, kataraktogenez ve yara iyileşmesinde aktif rol oynar. Kalsiyum iyonuna bağlanma afinitesinden dolayı, kalsiyum iyonlarının seviyesi ON üretimini kontrol eder. ON'in kalsiyuma bağlanması, proteinin kararlılığını artırır (Karabacak, 2015).



Şekil 6: ON'in yapısını ve üç ana domaini şematize edilerek gösterilmiştir.

SPARC platelet kaynaklı büyüme faktörüne (Platelet derived growth factor-PDGF) bağlanarak bu büyüme faktörünün fibroblastlarda bulunan reseptörlere bağlanmasını engeller. SPARC'ın PDGF, VEGF gibi büyüme faktörlerine bağlanması ve hücre proliferasyonunu engellemesi anjiyogenezde etkin rol oynadığını göstermektedir (Vernon & Sage, 1989).

Yaygın proteinlerden bir diğeri olan TGF β , bağ dokunun şekillenmesi ve ekstrasellüler matriks protein salgılanmasında önemlidir. TGF β ile aynı forma sahip TGF β -1'in ON transkripsiyonunu artırdığı, ON null farelerde ise TGF β -1 seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. ON'in bağlandığı bir diğer grup ise kollajenlerdir. ON null farelerde, ekstrasellüler matriksde Tip-I kollajen miktarının düştüğü bilinmektedir (Karabacak, 2015).

SPARC'ın doku yenilenmesi, yeniden şekillenmesi ve embriyonik gelişim gibi hücre matriks veya hücre-hücre temasında değişiklikleri belirleyen olaylar ile eksprese edildiği düşünülmektedir (Brekken & Sage, 2000).

SPARC'ın gelişimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, SPARC ekspresyonunun fare embriyolarında 9. günden itibaren kalp primordialarında, kıkırdak ve kemikte, bağırsak epitelinde, deride ve kan damarlarında gözlemlenmiştir. Anjiyogenez ile maksimum düzeyde ilişkili olduğu bilinen SPARC, retinadaki ganglion hücreleri ve astrositler tarafından karakteristik olarak eksprese edilir. Bu da aslında retina saydamlığında SPARC'ın rol oynadığını gösterir (Brekken & Sage, 2000). Bunlarla beraber gelişmekte olan kemik ve dişlerde, aktive olmuş trombosit ve megakaryositlerde yüksek miktarda tespit edilmişlerdir (Motamed, 1999).

ON, dokuların yeniden şekillenmesi, yara onarımı, hücre göçü gibi rollerde de görev almaktadır. Hücreler arası etkileşimlerin ve iletişimin kontrolüne katılır

(Mısırlı, 2022). ON'ın yapısında, trombodin 1-2, tenasin C-X ve osteopontin molekülleri vardır. Bu moleküller yapısal olarak farklıdırlar ancak fonksiyonel olarak ilişkilidirler. Tamamı hücre adezyonunu engeller. Bu sayede hücrenin yuvarlak şeklini korumasını ve hücre matriks iletişiminin kısıtlanmasını sağlar. Dokunun yenilenmesi ve yeniden şekillenmesi gibi hücrenin adezyondan kurtulmasına ihtiyaç duyduğu durumlarda bu proteinler salgılanır (Karabacak, 2015).

SPARC'ın yetişkin dokularında fibrotik kolajen birikiminde belirgin bir rol oynadığı bildirilmiştir. SPARC'ın kolajen fibril bileşimindeki rollerine bakacak olursak, bunlardan ilki kolajenin hücre yüzeyi ile etkileşimini modüle etmek, diğeri ise kolajenin fibrillere dahil edilmesini sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda SPARC eksikliği olan farelerin kolajen fibril morfolojisinde önemli farklılıkları ve yetişkin kolajen doku konsantrasyonunda önemli azalmaları vardır (Bradshaw, 2009).

Osteonektin'in Genital Sistemdeki Rolü

ON, memeli testislerinde, özellikle Sertoli hücreleri, peritübüler hücreler ve Leydig hücreleri tarafından salgılanan polipeptitlerdir. Germ hücrelerinin olgunlaşmasında önemli roller üstlenir. Salgılanan bazı proteinler doğrudan gelişmekte olan germ hücreleriyle etkileşime girerken, diğerleri spermatogenezi, testis somatik hücrelerinin otokrin veya parakrin ağlar aracılığıyla davranışlarını dolaylı yoldan etkileyebilir. Bu glikoprotein, Leydig ve Sertoli hücrelerinin morfolojisini etkileyerek işlevlerini düzenleyebileceği düşünülmektedir (Vernon & Sage, 1989).

Anti-SPARC antikoru ile yapılan immün tespit, proteinin Sertoli ve germ hücrelerinin sitoplazmasında ve testis kordlarının içinde bulunduğu gözlemlenmiştir. İnterstisyumda ise SPARC, Leydig hücrelerinde hücre içi eleman olarak bulunmuştur. SPARC'ın Sertoli, Leydig ve germ hücrelerinde internalize edilmesi, fetal testis gelişimi sırasında bu hücre türlerinde hücre içi düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Wilson ve ark., 2005)

Yapılan çalışmalar, fetal testiste SPARC ekspresyonunun yukarı regüle olduğunu ve Sertoli ile Leydig hücrelerinde yoğun bir şekilde bulunduğunu ancak gelişmekte olan ovaryumda çok düşük seviyelerde bulunduğunu göstermektedir. Embriyonik gelişim süresince testis, gelişmekte olan ovaryuma kıyasla önemli morfolojik değişikliklere uğramaktadır (Wilson ve ark., 2005)

SPARC ekspresyonunun lokalizasyonu ve doku modellemesinde rol oynayan matriks hücre proteinlerinin bilinen işlevleri göz önüne alındığında, verilerimiz

SPARC'ın testis gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. SPARC'ın genital sistemdeki bir diğer rolü de cinsiyet belirlemedir. SPARC mRNA ifadesinin profilini belirlemek amacıyla, 10.5 gün embriyonik yaştan itibaren başlayan Sry ekspresyonunun hemen sonrasında, 11.5 embriyonik günden 14.5 embriyonik güne kadar izole edilen XX ve XY gonadlar üzerinde in situ hibridizasyon gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, SPARC'ın gonad gelişiminin erken evrelerinde, 11.5 günlük embriyolarda güçlü bir şekilde erkeklere özgü ekspresyon gözlemlenmiştir. XX gonadlar ise bu aşamalarda çok az veya hiç boyanma göstermemiştir. Testis kordlarının dış kenarındaki hücrelerde daha koyu bir boyanma gözlenmiştir; bu durum, SPARC ekspresyonunun testis kordlarını çevreleyen Sertoli hücrelerinde veya peritübüler myoid hücrelerinde yukarı regüle edilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Erkek gonadda en yüksek SPARC mRNA ekspresyonu Sertoli hücrelerinde gözlenmiştir (Wilson ve ark., 2005). Uterus dokularının özellikle endometriyum epiteli, bezleri ve desidua hücrelerinin sitoplazmasında SPARC immunoreaktivitesi görülmüştür (Karabacak, 2015).

KAYNAKÇA

- Bradshaw, A. D. (2009). The role of SPARC in extracellular matrix assembly. *Journal of cell communication and signaling*, 3, 239-246.
- Brekken, R. A., & Sage, E. H. (2000). SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix. *Matrix Biology*, 19(7), 569-580.
- Cancel, A. M., Chapman, D. A., & Killian, G. J. (1999). Osteopontin localization in the Holstein bull reproductive tract. *Biology of reproduction*, 60(2), 454-460.
- Coskun, G., Sencar, L., Tuli, A., Saker, D., Alparslan, M. M., & Polat, S. (2019). Effects of osteocalcin on synthesis of testosterone and INSL3 during adult Leydig cell differentiation. *International Journal of Endocrinology*, 2019(1), 1041760.
- Çatık, S. (2015). Negatif enerji dengesindeki süt sığırlarında serum osteokalsin düzeyinin değerlendirilmesi; serum esterleşmemiş yağ asiti (NEFA), beta hidrok-sibütirik asit (BHBA), glukoz ve osteokalsin düzeyleri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Ecer, B. (2022) Prostat Kanseri Tanısında Osteopontin Ve Anjiyogenez Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Tıpta uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Erikson, D. W. (2007). Role of osteopontin in bovine sperm capacitation and fertilization, Thesis in physiology, The Pennsylvania State University.
- Giachelli, C. M., & Steitz, S. (2000). Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biology*, 19(7), 615-622.
- Haspolat, d. Y. K., aktar, y., & yolbaş, d. D. İ. (2015). Adolesanda Kemik Sağlığı ve Spor. *Ankara: Cinius Yayınları*, 222-41.
- İnsal, B., & Pişkin, İ. (2017). Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 28-32.
- Johnson, G. A., Spencer, T. E., Burghardt, R. C., Taylor, K. M., Gray, C. A., & Bazer, F. W. (2000). Progesterone modulation of osteopontin gene expression in the ovine uterus. *Biology of Reproduction*, 62(5), 1315-1321.
- Karabacak, R. (2015). Deneyisel hipertiroidi oluşturulmuş gebe sıçanların uterus ve plasenta dokularında ON (SPARC) ve TGFβ-1 dağılımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi, Tıpta uzmanlık tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Kardelen,E. (2020) Endometrial Kanserlerde Metastaz Gelişiminde Osteopontinin Rolü Ve Epitelyal-Mezenkimal Geçişte Sinyal Yolaklarının Araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Karsenty, G. (2023). Osteocalcin: a multifaceted bone-derived hormone. *Annual review of nutrition*, 43(1), 55-71.

- Komori, T. (2020). Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7513.
- Kuwabara, Y., Katayama, A., Tomiyama, R., Piao, H., Kurihara, S., Ono, S., ... & Takeshita, T. (2015). Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period. *Journal of Endocrinology*, 224(1), 49-59.
- Lane, T. F., & Sage, E. H. (1994). The biology of SPARC, a protein that modulates cell-matrix interactions. *The FASEB Journal*, 8(2), 163-173.
- Luedtke, C. C., McKee, M. D., Cyr, D. G., Gregory, M., Kaartinen, M. T., Mui, J., & Hermo, L. (2002). Osteopontin expression and regulation in the testis, efferent ducts, and epididymis of rats during postnatal development through to adulthood. *Biology of reproduction*, 66(5), 1437-1448.
- Martiniakova, M., Biro, R., Kovacova, V., Babikova, M., Zemanova, N., Mondokova, V., & Omelka, R. (2024). Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis and inflammatory joint diseases. *Journal of Molecular Medicine*, 102(4), 435-452.
- Mısırlı, D. (2022). Kolon kanserinde ON (SPARC) proteini ve reseptörlerinin rolü. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Moser, S. C., & van der Eerden, B. C. (2019). Osteocalcin—A versatile bone-derived hormone. *Frontiers in endocrinology*, 9; 794.
- Motamed, K. (1999). SPARC (osteonectin/BM-40). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 31(12), 1363-1366.
- Patti, A., Gennari, L., Merlotti, D., Dotta, F., & Nuti, R. (2013). Endocrine actions of osteocalcin. *International journal of endocrinology*, 2013(1), 846480.
- Rubert, M., & De la Piedra, C. (2020). La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 12(4), 146-151.
- Shaker, J. L., & Deftos, L. (2023). Calcium and phosphate homeostasis. *Endotext [Internet]*.
- Topaloğlu, U., Ketani, M. A., & Saruhan, B. G. (2017). Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 62-71.
- Vernon, R. B., & Sage, H. (1989). The calcium-binding protein SPARC is secreted by Leydig and Sertoli cells of the adult mouse testis. *Biology of reproduction*, 40(6), 1329-1340.
- Wilson, M. J., Liaw, L., & Koopman, P. (2005). Osteopontin and related SIBLING glycoprotein genes are expressed by Sertoli cells during mouse testis development. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 233(4), 1488-1495.

- Yazıcı, M., & Kutlu, M. (2011). Kemğin Yapısı ve Kemik Döngüsünün Düzenlenmesi. *Türkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 4(2), 1-8.
- Zhao H, Chern Q, Alam A, Cui J, Suen KC, Soo AP, Eguchi S, Gu J, Ma D. The Role of Osteopontin in the Progression of Solid Organ Tumour. *Cell Death and Disease* 2018; 9: 356
- Zoch, M. L., Clemens, T. L., & Riddle, R. C. (2016). New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*, 82, 42-49.



BÖLÜM 34

Sağlık Odaklı Liderlik ve Sağlıkta Stratejik Liderliğin Önemi

Kazım Baş¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Munzur Üniversitesi, Tunceli Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0002-5061-4006

GİRİŞ

Liderlik kavramı, lider ile izleyicileri arasındaki ilişki boyutunda ele alınmaktadır. Literatürde çeşitli liderlik tanımları yapılmış olup, liderlik genel olarak bireyleri hedeflerine ulaştırmak için harekete geçiren, yönlendiren, misyon ve vizyon doğrultusunda ortak amaçlar etrafında toplayarak ilham veren ve motive eden önemli bir yönetim yaklaşımıdır (Koçel, 2018; Klebe ve ark., 2023). Liderlik, aynı zamanda modern yönetim sonrası çağdaş yönetim yaklaşımlarında organizasyonların gerekli değişim ve uyum süreçlerinde önemli bir kavram olarak değerlendirilmektedir. Etkili liderlerin, küreselleşmeyle artan rekabet ve belirsizlik ortamında organizasyonların başarısını olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır. Literatürde liderlerin ve yöneticilerin organizasyonlarda çeşitli rolleri tanımlanmış, liderlerin yöneticilerden farklı olarak, artan rekabette gerekli değişim ve uyumu sağlayarak organizasyonların sürdürülebilirliği ve çalışanların yeteneklerinin geliştirilmesinde önemli katkıları olduğu belirtilmiştir (Koçel, 2018; Çankaya, 2023; Yılmaz, 2023).

Araştırmalar, organizasyonlarda farklı liderlik tarzlarının bulunduğunu ve bu tarzların organizasyonun sürdürülebilirliği ile çalışma ortamı üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Sağlık sektörünün çok boyutlu yapısı nedeniyle, sağlıkta liderliğin diğer sektörlere göre daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Sağlık kurumlarının başarısında çalışanların kritik bir rolü bulunmakta, ancak sağlık çalışanları stres, aşırı iş yükü, hastalık riski ve olumsuz liderlik tarzları gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Sağlık hizmetleri, farklı uzmanlıklara sahip ekipler tarafından yürütüldüğünden, liderliğin ekip başarısı üzerindeki rolü de büyüktür. Ayrıca sağlık hizmetlerinin kendine özgü yapısı, hizmetlerin etkin ve verimli yürütülmesinin yanı sıra kalite standartlarına uygun olarak sunulmasını zorunlu kılmaktadır. Sağlıkta yaşanan olumsuz durumlar, insan sağlığını tehdit etmenin yanı sıra sağlık kurumlarının yapısını da olumsuz etkileyebilmektedir. Sağlık çalışanları, sağlık hizmeti alanlar ve paydaşlar arasındaki yönetim ve koordinasyonda olumlu liderlik/yöneticilik yaklaşımlarının etkisi büyüktür. Bu nedenle, sağlık sektöründe olduğu gibi tüm organizasyonlarda sağlık odaklı liderlik, çalışan performansını olumlu etkilediğinden desteklenmektedir (De Martino ve Weiser, 2021; Yılmaz, 2023; Lutz ve ark., 2023).

Liderlik üzerine yapılan araştırmalar, liderlik ile çalışan sağlığı arasındaki tutarlı ilişkilere dikkat çekmektedir. Olumlu liderlik davranışlarının çalışan sağlığı üzerinde güçlü bir etkisi olduğu, buna karşın olumsuz liderlik davranışlarının çalışan sağlığını olumsuz yönde etkilediği vurgulanmıştır (Schyns ve Schilling, 2013; Klebe ve ark., 2021). Yapılan araştırmalar, sağlık odaklı liderliğin rutin çalışma koşullarında çalışanlara olumlu etkiler sağladığını göstermektedir. Sağlık

odaklı liderlikte liderlerin, çalışan sağlığını doğrudan iletişim ve davranışlarıyla, dolaylı olarak ise görevler ve çalışma koşulları üzerindeki etkisiyle ve rol modelleri olarak etkilediği belirtilmiştir (Franke ve ark., 2014).

Küreselleşmeyle birlikte piyasalarda artan rekabet, organizasyonların rekabet edebilme koşullarını doğrudan etkilemektedir. Organizasyonların başarılı olabilmesi için stratejik yönetim ve stratejik planlamaların önemli olduğu ve organizasyonların temel yeteneklerinin geliştirilmesine katkı sağladığı ifade edilmiştir. Stratejik liderlik/yönetim, organizasyonların sürdürülebilirliği için kaynakları etkili ve verimli bir şekilde yöneterek rekabet avantajı sağlayacak stratejiler geliştirme, bu stratejilerin uygulanması ve organizasyonun amaçlarına ulaşmasını sağlama sürecidir (Ülgen ve Mirze, 2018; Küçükkurt ve Kayar, 2023). Sağlık sektörü, emek yoğun olmasının yanı sıra bilgi, iletişim ve teknolojik değişimlerden en çok etkilenen alanlardan biridir. Günümüzde sağlık organizasyonlarının iç ve dış unsurlarında yaşanan değişimlerde teknoloji kritik bir faktör haline gelmiştir. Dolayısıyla liderler/yöneticiler, sağlık kurumlarının verimli ve etkili sağlık hizmetleri sunabilmesinin yanı sıra sürekli değişen çevresel faktörleri de değerlendirmek zorundadır. Bu nedenle sağlık kurumlarının çevreye uyum sağlayarak rekabet edebilecek yeteneklerinin geliştirilmesinde stratejik liderlik yaklaşımı önemli avantajlar sunmaktadır (Küçükkurt ve Kayar, 2023; Özkut, 2023).

Sonuç olarak, sağlık hizmetlerinde etkili liderlik ve yöneticilik uygulamaları sağlık hizmetlerinin kalitesini artırabilir, hasta ve çalışan memnuniyetini destekleyebilir, çalışanların performansını olumlu yönde etkileyerek sağlık kurumlarının sürdürülebilirliğine katkıda bulunabilir (Atilla ve Günel, 2024).

SAĞLIK ODAKLI LİDERLİK

Organizasyonlarda, çalışan sağlığını korumak ve geliştirmek amacıyla yalnızca yasalara uyum sağlamak yeterli olmamakta; liderlik yaklaşımlarının da bu süreçte önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Çalışan sağlığı, organizasyonların başarısını olumlu yönde etkileyerek yenilik, büyüme ve ilerleme süreçlerinde kilit bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Olumsuz çalışma ortamları ise stres, devamsızlık, tükenmişlik, ilgisizlik ve motivasyon eksikliği gibi sorunlara yol açarak çalışanların verimliliğini düşürmekte ve üretim kaybına neden olmaktadır. Ayrıca, olumsuz çalışma koşulları nedeniyle ortaya çıkan hastalık ve rahatsızlıklar doğrudan mali kayıplara sebep olmaktadır. Sağlık kurumlarında bu tür olumsuzlukların telafi edilmesi daha zor olduğundan, sağlık odaklı liderliğin önemi giderek artmaktadır.

Son yıllarda sağlık odaklı liderlik kavramı önem kazanmış ve çalışma ortamında sağlığı koruma sorumluluğunun liderlik ve yöneticilik uygulamalarında

ortak bir görev olduğu vurgulanmıştır (Pundt ve Felfe, 2017; Hager, 2019; Lutz ve ark., 2023). Literatürde sağlık odaklı liderlik kavramı ilk olarak 2011 yılında Franke ve Felfe'nin çalışmalarında yer almış ve çalışan sağlığını iyileştirme faaliyetlerine odaklanan bir liderlik yaklaşımı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, Franke, Felfe ve Pundt (2014), sağlık odaklı liderlerin kendi sağlıklarıyla birlikte takipçilerinin sağlığını ve stres düzeylerini dikkate aldıklarını ve bu doğrultuda belirli faaliyetlerde bulunduklarını açıklamışlardır (akt; Kerse ve ark., 2021).

Sağlık odaklı liderlerin, çalışanlarının öz bakım farkındalığını, değerlerini ve davranışlarını nasıl destekleyebileceklerini düşünmeleri gerektiği de yapılan araştırmalarla vurgulanmıştır (Kleive, 2023). Literatürde sağlık odaklı liderliğin rutin çalışma koşullarında çalışan sağlığı üzerinde çok yönlü olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Sağlık odaklı liderlik; üç temel bileşen altında açıklanmıştır:

1-Personel bakımı: Sağlık destekleyici çalışan liderliği,

2-Kendi bakımı: Sağlık destekleyici öz liderlik, iki ana unsuru ise:

-Değer: Sağlığı önceliklendirme gibi değerleri gözetme,

-Farkındalık: Sağlıkla ilgili uyarı sinyallerine dikkat etme,

3-Davranış: Talepleri azaltma veya destek sağlama gibi davranışlar (Franke ve ark., 2014; Klebe ve ark., 2021).

Son yıllarda liderlik alanında birçok yeni yaklaşım ortaya çıkmış olup, bu yaklaşımlar sağlık hizmeti sunan kuruluşlar için oldukça ilgi çekici hale gelmiştir. Bu liderlik yaklaşımlarından biri, etik değerlerin liderlik tarzlarına entegre edilmesiyle oluşturulan etik liderlik yaklaşımıdır. İş gücünün yaş, cinsiyet ve ırk gibi demografik özelliklerin yanı sıra deneyim, öncelikler, tutumlar, iletişim tarzları ve iş yaklaşımları açısından da çeşitlilik göstermesi, etik değerlere dayalı liderliğin ve farklı liderlik yaklaşımlarının önemini artırmıştır. Bu liderlik yaklaşımlarının sağlık hizmetlerinde ekiplerin koordinasyonunu sağlama ve çalışanları organizasyona daha iyi entegre etme açısından katkı sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, yalın yönetim felsefesinin sağlık sektöründe önemli sonuçlar doğurduğu, hasta güvenliğini ve memnuniyetini artırmasının yanı sıra sağlık çalışanlarının da memnuniyetini yükselttiği görülmüştür (Mişın, 2019; Jankelová ve ark., 2023). Literatürde, organizasyonlarda çalışan performansını etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte, liderlik tarzının çalışanların performansı ve mutluluğu üzerinde doğrudan ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Özellikle kapsayıcı liderlik tarzının, grup üyeleri arasındaki uyumu teşvik eden bir lider davranışı olduğu açıklanmıştır (Baş, 2023a). Dönüşümcü liderlik yaklaşımı ise çalışanların işlerine anlam katarak örgütsel desteği hissetmelerini sağlamakta ve işe adanmışlıklarına

olumlu katkılar sunmaktadır (Kişi, 2024). Organizasyonlarda örgütsel iklimin, sağlık çalışanlarının sağlığını, performansını ve işe devamlarını olumlu yönde etkilediği de belirtilmiştir (Baş, 2023b). Bazı çalışmalarda, karizmatik liderliğin özellikle kritik ve belirsiz dönemlerde etkili olduğu vurgulanmış, karizmatik liderlikle iş tutumu arasındaki ilişkinin olumlu olduğu bulunmuştur. Çalışan sağlığına odaklanan liderlik tarzının temel özellikleri aşağıda özetlenmiştir:

- Çalışanların sağlığını desteklemek ve iş yükünü azaltmak,
- Çalışanlara aşırı yüklenmemek,
- Takım çalışmasını destekleyerek pozitif bir takım ortamı oluşturmak,
- Çalışanların fazla mesai yapmasını önlemek,
- Stresin iş ortamındaki olumsuz etkileri nedeniyle çalışanları stres yaratabilecek durumlardan uzak tutmak ve stresle başa çıkmalarına yardımcı olacak eğitimler sağlamak,
- Mola ve çalışma saatlerine uyulmasını sağlamak; çalışanları aşırı iş yükünden koruyarak dinlenme ve toparlanma fırsatları sunmak,
- Liderlerin kendi sağlıklarına özen göstererek çalışanlara rol model olmaları,
- Çalışan sağlığında bir sorun olduğunda bunu fark edebilmek,
- Çalışanlar arasında gerginliğe yol açan durumları belirleyip üstesinden gelmek. (Bader, 2017; Kerse ve ark., 2021; Lutz ve ark., 2023).

Kriz veya beklenmeyen durumlarda, sağlık odaklı liderliğin "normal" koşullardan daha etkili olabileceği belirtilmiştir. Çünkü kriz anlarında çalışanlar daha fazla desteğe ihtiyaç duyabilir ve liderin etkisine daha açık hale gelebilirler. Bu destekleyici etkinin, çalışanları olumlu yönde etkileyerek krizin üstesinden gelmelerine yardımcı olacağı vurgulanmaktadır. Özellikle kritik durumlarda kendini gösteren karizmatik liderlik, bu duruma en iyi örnek ve kanıt olarak sunulmuştur (Klebe ve ark., 2021). Tehlikeli ve belirsiz koşullarda başarılı liderlerin tutum, davranış ve özelliklerinin tutarlı bir şekilde sergilendiği bir model tanımlanmıştır. Bu modelde, başarılı ekstrem liderlerin aşağıdaki özelliklere sahip olduğu öne sürülmektedir.

- İçsel motivasyona sahip olmaları,
- Sürekli öğrenmeye açık olmaları,
- Riskleri takipçileriyle paylaşmaları,

- Elitist bir tutumdan kaçınarak takipçileriyle ortak bir yaşam tarzı benimsemeleri,
- Yüksek yetkinliğe sahip olup güven ve sadakat uyandırmaları (AlKnawy, 2018).

Literatürde liderliğin, çalışanların sağlığı ve refahı üzerinde etkili olduğu konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Liderlerin iş ortamında strese neden olan faktörlere karşı tampon görevi görebileceği gibi, aynı zamanda büyük bir stres kaynağı olabileceği de vurgulanmıştır. Liderlik davranışları ve lider-takipçi ilişkilerinin, çalışanlarda stres ve tükenmişlik düzeylerinde önemli belirleyiciler olduğu ifade edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD-11) son versiyonunda, tükenmişlik, iş ortamında stresten kaynaklanan bir sendrom olarak tanımlanmış ve üç boyutu (tükenmişlik hissi, işe karşı giderek artan olumsuz tutum, iş performansında azalma) ile meslek hastalığı olarak kabul edilmiştir. Bu bağlamda, yüksek kaliteli lider-takipçi etkileşiminin zihinsel sağlığı olumlu yönde etkilediği; yıkıcı liderliğin ise zihinsel sağlığı olumsuz etkileyerek tükenmişlik gibi istenmeyen durumlarla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (Grimm ve ark., 2021).

Küreselleşmeyle birlikte artan rekabet ortamında, beşeri sermayenin işletmeler için önemli bir avantaj olduğu görülmektedir. Bu nedenle işletmelerin, çalışanların sağlıklı ve verimli bir şekilde çalışmasını sağlamasının üretim ve verimliliği olumlu etkilediği vurgulanmıştır. Çalışan sağlığının düşük olması bireyi olumsuz etkilediği gibi, çalıştığı işletmeye de olumsuz yansıtılabileceği belirtilmiştir. Araştırmalar, liderlerin çalışan sağlığını ve refahını olumlu ya da olumsuz yönde etkileyen işyeri koşullarını yaratmada kilit bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Genel liderlik stillerine göre, sağlık odaklı liderliğin çalışan sağlığı üzerinde daha olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda işletmelerin operasyonel başarıları ve orta-uzun vadede varlıklarını sürdürebilmeleri, çalışanların yeteneklerinin geliştirilmesine bağlıdır. Sağlık odaklı liderliğin, çalışan sağlığını olumlu yönde destekleyerek, uzun vadeli başarılı stratejilerin uygulanmasına katkı sağlayacağı ifade edilmektedir (Boehm ve ark., 2016; Lutz ve ark., 2023).

SAĞLIKTA STRATEJİK LİDERLİK

Sağlık Kavramı ve Sağlık Hizmetlerinin Özellikleri

Ülkelerin en değerli varlıkları olan insanların sağlıklı olmaları, yaşamlarını sürdürebilmeleri, üretken ve verimli olabilmeleri açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu nedenle sağlık, tüm ülkelerin sağlık politikalarının temel unsurlarından

biri olarak kabul edilmektedir. Ülkelerin sağlık hizmeti göstergeleri, gelişmişlik düzeyi ve uluslararası prestijleri açısından kritik bir rol oynamaktadır. Sağlık kavramı, ilk kez Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1948 tarihli anayasasında geniş bir şekilde ele alınmış ve sağlık, "sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali" olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama, sağlık anlayışının medikal bakış açısının ötesinde, sağlığı etkileyen birçok faktörün (davranışsal, sosyal, ekonomik, çevresel vb.) olduğu gerçeğini vurgulamaktadır.

Sağlık, sosyal ve ekonomik gelişmeyi olumlu yönde etkileyerek, toplum refahını artırmada temel bir bileşen olmuştur. 1978 yılında Alma-Ata'da yayımlanan Temel Sağlık Hizmetleri Bildirgesi'nde sağlık, bir hak olarak ele alınmış ve bireylerin yaşam kalitesini artırmasının yanı sıra toplum sağlığı ile ekonomik kalkınmanın temel unsuru olduğu ifade edilmiştir (Somunoğlu, 1999; WHO, 2001; Kıyat vd., 2017). Dünya Sağlık Örgütü belgelerinde, sağlık ilk kez "her bireyin, ırk, din, politik inanç, ekonomik veya sosyal durum ayrımı gözetmeksizin, ulaşılabilir en yüksek sağlık standardına sahip olma hakkı" olarak tanımlanmış ve bir insan hakkı olarak kabul edilmiştir. Aynı şekilde, Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi (1948, Madde 25) ve Uluslararası Ekonomik, Sosyal ve Kültürel Haklar Sözleşmesi (2000, Madde 12) ile sağlık bir hak olarak kabul edilmiştir (Koca ve Kurutkan, 2024).

Sağlık hizmetleri sektörü, kamu yararı taşıması, sosyal boyutunun olması ve genellikle kar amacı gütmemesi gibi özellikleriyle diğer hizmet sektörlerinden farklılık göstermektedir. Ayrıca, sağlık hizmetlerinin kendine özgü yapısı nedeniyle, stratejik liderlik ve yönetimin sağlık sektöründe gelecekteki olası belirsizlikleri azaltmada kritik bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Sağlık hizmetlerini diğer hizmetlerden ayıran bu temel özellikler, sağlıkta liderlik ve yöneticilik beceri ve yeteneklerinin, diğer sektörlere kıyasla daha etkili bir şekilde uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Bu özellikler aşağıda verilmiştir.

- Sağlık hizmetlerinin maliyeti, genellikle diğer hizmet sektörlerine kıyasla daha yüksektir.
- Sağlık sektöründe, farklı uzmanlık alanlarına sahip çok sayıda meslek mensubu hizmet vermektedir.
- Sağlık sektörü, diğer sektörlere göre çok hızlı gelişmekte ve değişmektedir.
- Sağlık hizmetleri stoklanamaz ve anında tüketilmesi gerekir; bu nedenle sağlık kurumları kesintisiz hizmet sunmak zorundadır.

- Sağlıkta, kimin ne zaman hastalanacağı tahmin edilemez, bu da arz ve talep dengesinin belirsiz olmasına yol açar.
- Sağlık hizmetleri, tüm toplumu kapsadığından, hizmetin başarısı için çok sayıda sektör ve paydaşla işbirliği gerektirir.
- Sağlık, sadece bireyleri ilgilendiren bir durum olmayıp, sağlıkta dış-sallıklar (pozitif ve negatif) da mevcuttur.
- Sağlık hizmetlerinde bilgi asimetrisi bulunur; hizmetin verilmesi ve kapsamı büyük ölçüde hekimler tarafından belirlenir.
- Sağlık sektöründe serbest piyasa kuralları her zaman geçerli olmaya-bilir; devlet, kamu yararı gereği bazı düzenlemeler yapmak zorunda-dır.
- Sağlık hizmetleri homojen değildir; aynı tedaviyi gören hastalar farklı değerlendirmelerde bulunabilirler.
- Sağlıkta çıktının tanımlanması ve ölçülmesi oldukça zordur; bu ne-denle sağlıkta değer ve sosyal faydalar ön plandadır.
- Sağlıkta hastalar bazen rasyonel davranmayabilir.
- Sağlık hizmetleri, anında (acil) verilen ve ertelenemeyen hizmetlerdir.
- Sağlık hizmetlerinin toplumsal bir yanı vardır ve kamu veya sosyal yarar ilkesiyle verilir.
- Sağlık alanı, özel sektöre terk edilemeyecek kadar önemli ve ülkeler için stratejiktir.
- Sağlıkta hasta memnuniyeti, diğer sektörlerle göre daha zordur.
- Sağlık hizmetlerinde çalışacak personelin yetiştirilmesi uzun yıllar al-maktadır.
- Sağlık hizmetleri, başka bir hizmetle ikame edilemez (Gülşen ve Yıl-dıran, 2017; Özmen ve Arıkan, 2022; Çelik, 2022; Akar ve Arıkan, 2023).

Sağlıkta Stratejik Yönetim Kavramı

Stratejik yönetim, organizasyonların uzun vadeli varlıklarını sürdürebilmesi, sürdürülebilir rekabet üstünlüğü elde etmesi ve yeteneklerini geliştirebilmesi için

bilgi toplama, analiz yapma, seçenekler belirleme, karar alma ve uygulama süreçlerini içeren faaliyetler bütünü olarak tanımlanmıştır. Stratejik yönetim sürecinde izlenen aşamalar ise aşağıda sıralanmıştır:

- Stratejik bilinç,
- Stratejistleri seçme ve görevlendirme
- Stratejik analiz (dış çevre analiz, iç çevre analizi),
- Stratejik yönlendirme (vizyon, misyon, amaç ve hedefler),
- Strateji oluşturma (temel stratejiler, alt stratejiler),
- Stratejik uygulama,
- Stratejik kontrolden oluştuğu belirtilmiştir (Ülgen ve Mirze, 2018).

Sağlık sektörü, toplumların gelişimi ve ilerlemesinde hayati öneme sahiptir; kaliteli sağlık hizmetlerinin sunulması, kaynakların etkili kullanımı ve sağlık tesislerinin verimli yönetimi bu sürecin temel unsurlarını oluşturur. Stratejik yönetim, sağlık kurumlarının uzun vadeli verimliliklerini artırmada ve hizmet sürdürülebilirliğinde önemli avantajlar sağlayan bir yönetim yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (Al Hijaa, 2023). Sağlıkta stratejik yönetim, stratejik karar alma süreçleriyle sağlık hizmetlerinin kalitesini artırma ve kurumların hedeflerine ulaşma konusunda ülkelerin sağlık hizmetindeki önemli zorlukları aşmalarına yardımcı olmaktadır (Andrieiev vd., 2024). Sağlık kurumları, karşılaştıkları zorlukları aşma ve fırsatları sürdürme konusunda stratejik yönetimin kritik rol oynadığını göstermektedir. Stratejik yönetim yaklaşımını benimseyen sağlık organizasyonlarının liderleri, dinamik çevreye yanıt vererek sağlık sonuçlarını ve kurum verimliliğini olumlu şekilde etkileyebilirler. Sağlık sektöründe, stratejik yönetim uygulamalarının başlıca dört önemli katkısı vurgulanmıştır (Aladağ, 2023). Bunlar ise:

- Stratejik kontroller, sağlık kuruluşlarının değişen koşullara uyum sağlayarak operasyonel uygulamaları optimize etmelerine yardımcı olabilir ve olası riskleri en aza indirir.
- Stratejik yönetim, sağlık kuruluşlarının demografik değişimlere proaktif bir şekilde uyum sağlamasına katkı sunar.
- Stratejik yönetim, sağlık kurumlarının mali sürdürülebilirliğini sağlamak için kaynakları stratejik hedeflerle uyumlu hale getirir ve gelir artırıcı fırsatları değerlendirerek sağlık kuruluşlarına önemli avantajlar sunar.

- Stratejik yönetim, sağlık sektöründe temel yeteneklerin gelişiminde önemli bir rol oynayan inovasyonun büyümesine katkıda bulunur (Stabile vd., 2013; Salguero-Caparrós vd., 2020; Aladağ, 2023).

Yapılan araştırmalar, yenilikçi yönetim araçlarının uygulanmasının organizasyonların belirli çıktılarının elde edilmesinde önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve bu çıktıları olumlu yönde desteklediğini ortaya koymuştur. Organizasyondaki herhangi bir faaliyetin uygulanmasının başlangıç noktası olarak stratejik yönetim vurgulanmıştır. Ayrıca, stratejik planlamanın sağlık yönetiminde yüksek katma değerli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Jankelová vd., 2023). Sağlıkta piyasalaştırma süreciyle birlikte özel sağlık işletmelerinin sayısının artması, sağlık kurumlarının rekabet ortamında varlıklarını sürdürmelerini etkileyen bir faktör olmuştur. Bu nedenle, artan rekabet ortamında sağlık kurumlarının çevreye uyum sağlayarak rekabet avantajı elde edebilmesi için maliyetleri düşürüp verimliliği artırmada stratejik yönetimin sağlık sektöründeki en önemli yönetim uygulaması olduğu bildirilmiştir (Küçükkurt ve Kayar, 2023).

Sağlıkta Stratejik Liderliğin Önemi

Sağlık, tüm toplumlar için taşıdığı değer ve kendine özgü farklılıklar nedeniyle her geçen gün daha fazla önem kazanan bir alan olmuştur. Bu bağlamda, sağlıkta liderlik ve liderlik tarzlarının önemi giderek artmaktadır. Sağlık kurumlarının rekabet üstünlüğü sağlama, varlıklarını sürdürebilme ve hedeflerine ulaşmada stratejik liderliğin büyük avantajlar sunduğu ifade edilmiştir (Yılmaz, 2023; Alp ve Sevim, 2024). Liderlik ve yönetim uygulamalarının uzun vadeli organizasyon başarısında kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir. Ulusal ve uluslararası düzeyde, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini sağlama, bakım kalitesini artırma, hasta güvenliğini temin etme ve örgütsel performansı iyileştirme hedeflerinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle, sağlık hizmetleri sektöründe liderlik ve yönetim, sağlık kurumlarının başarısında stratejik faktörler haline gelmiştir (Suriyankietkaew ve Kungwanpongpan, 2022).

Sağlıkta liderlik, takım düzeyi, operasyonel düzey ve stratejik düzey olmak üzere üç farklı seviyede gerçekleşmektedir. Takım düzeyindeki liderlik, belirli bir görev üzerinde odaklanmış küçük grupların liderliğini ifade ederken; operasyonel düzey liderliği, birkaç takımın liderliğini kapsar. Stratejik düzey liderlik ise, üst yönetim olarak adlandırılan, organizasyonun tümünü kapsayan liderliği içerir. Stratejik liderliğin, sağlık kurumlarının yapısına bağlı olarak ulusal veya uluslararası düzeyde olabileceği vurgulanmıştır. Stratejik yönetim, özellikle karar verme, örgütsel yapılar, süreçler ve kontrollerin geliştirilmesi ile çoklu paydaşları yönetme yeteneklerini gerektiren bir süreçtir (Agyepong vd., 2018). COVID-19

pandemisi sonrası sağlık sistemlerinin iyileştirilmesi bağlamında, Dünya Sağlık Örgütü üye devletlere birinci basamak sağlık hizmetlerini güçlendirmede stratejik ve teknik liderliğin geliştirilmesine yönelik destek ve önerilerde bulunmuştur (Cheong Chi Mo, 2023).

Son yıllarda sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirlik üzerine yapılan tartışmalarda, liderlik ve yönetim yaklaşımının önemi vurgulanmıştır. Sağlık hizmetlerinde uzun vadeli sürdürülebilirliğin sağlanmasında stratejik liderliğin etkili olduğu ve bu başarıyı destekleyen yirmi üç stratejik uygulama faktörünün belirlenmiş olduğu ifade edilmiştir.

- Sürekli personel geliştirme
- Dostane iş ilişkileri
- Uzun vadeli personel tutma
- İçsel halefiyet planlaması
- Personeli değerli kılma
- CEO ve üst düzey ekip liderliği
- Etik değerler
- Uzun vadeli bakış açısı
- Düşünülmüş örgütsel değişim
- Finansal bağımsızlık
- Çevresel sorumluluk
- Sosyal sorumluluk
- Paydaşların dikkate alınması
- Güçlü ve paylaşılan vizyon
- Delege edilmiş karar alma (yetki devri)
- Öz yönetim
- Takım odaklılık
- Destekleyici kültür
- Bilgi paylaşımı ve korunması
- Güven

- Stratejik/sistematik yenilik
- Personel katılımı
- Yüksek kalite ısrarı, Bu faktörler, sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirliği destekleyen temel stratejik uygulamalar olarak belirlenmiştir (Suriyankietkaew ve Petison, 2020; Suriyankietkaew ve Kungwanpongpun, 2022).

Liderler ve yöneticiler, sağlık hizmetlerinin etkili ve verimli bir şekilde yürütülmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Stratejik liderlik, sağlık kurumlarının misyon ve vizyonunu gerçekleştirmeye yönelik stratejik analizler yaparak, amaç ve hedefler doğrultusunda etkili politikalar geliştirilmesine olanak tanır. Bu liderlik tarzı, rekabet üstünlüğü sağlamak ve sağlığın sürdürülebilirliğini desteklemek için kıt kaynakların etkili kullanımını sağlar. Ayrıca, kurumun itibarını ve imajını güçlendirirken, çalışanların örgütsel bağlılıklarını artırır ve insan odaklı bir yaklaşım benimseyerek insan kaynaklarının sağlıklı yönetimine odaklanır (Karaman ve Özmutaf, 2022).

Teknolojik ve bilgi iletişimindeki hızlı gelişmeler, küreselleşmenin önemli araçları haline gelmiş ve ekonomik anlamda ulusal sınırları aşmıştır. Bu gelişmeler, yönetim sürecini etkilemiş ve liderliğin rolünü artırarak modern yönetim yaklaşımlarının gelişmesini sağlamıştır. Artan rekabet ile birlikte organizasyonların iç ve dış çevreye uyumu kritik hale gelmiştir. Sağlık kurumları da bu rekabeti ve teknolojik gelişmeleri göz önünde bulundurarak etkili bir yönetim için liderlik becerilerine sahip olmalıdır. Stratejik liderlik ve yönetim, sağlıkta hasta memnuniyetini artırarak, güveni pekiştirip, hizmetlerin verimli yürütülmesini sağlar. Aynı zamanda çalışanların güçlendirilmesi ve sağlığının iyileştirilmesiyle, kurumun uzun vadeli amaç ve hedeflere ulaşmasında temel stratejilerin uygulanmasında hayati bir rol oynar (Jankelová vd., 2023; Atilla ve Günal, 2024).

Sağlık liderliği, sağlık sistemi içindeki ve dışındaki zorlukları yönetmekle ilgilidir. Bu zorluklar, dış çevre koşulları ile birlikte stratejik değişim yönetimini, sağlık mesleklerinin dönüşümünü ve sağlık uygulamalarının adaptasyonunu içerir. Bu bağlamda, stratejik liderlik, sağlık kurumlarının iç ve dış koşullara uyum sağlayarak sürdürülebilirliklerini desteklemekte önemli bir avantaj sağlamaktadır (Petersson vd., 2022).

SONUÇ

Liderliğin, modern yönetim anlayışının bir sonucu olarak artan rekabet ve belirsizlik ortamlarında organizasyonların değişim ve uyum sağlamasında kritik bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Organizasyonlarda, çalışma ortamını etkileyen pek

çok faktör bulunmakla birlikte, liderlik tarzlarının çalışanların performansı, mutluluğu ve sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Çalışan sağlığını teşvik eden ve sağlıklı bir iş ortamı yaratan liderlik yaklaşımlarının, çalışanların sağlığını koruma ve sürdürülebilirliğini sağlama konusunda önemli olduğu ifade edilmiştir.

Sağlık odaklı liderler, kendi sağlıklarının yanı sıra takipçilerinin ve çalışanlarının sağlık durumunu ve stres düzeylerini dikkate alarak, çalışma ortamı üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır. Sağlık, bireyler ve toplumlar için büyük bir değer taşımakta olup, sağlık sektörünün kendine özgü yapısı nedeniyle sağlıkta stratejik liderlik ve yönetim giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Stratejik liderlik, sağlık sektöründe rekabet üstünlüğü sağlayarak, kurumların uzun vadede varlıklarını sürdürmelerine ve hedeflerine ulaşmalarına büyük avantajlar sunduğu görülmüştür.

KAYNAKÇA

- Agyepong, I. A., Lehmann, U., Rutembemberwa, E., Babich, S. M., Frimpong, E., Kwamie, A., ... & Gilson, L. (2018). Strategic leadership capacity building for Sub-Saharan African health systems and public health governance: a multi-country assessment of essential competencies and optimal design for a Pan African DrPH. *Health policy and Planning*, 33(suppl_2), ii35-ii49.
- Aladağ, Ö. F. (2023). Strategic management in healthcare organizations: an overview and future trends. *International Theory, Research And Reviews In Economics And Administrative Sciences*, 31.
- Al Hijaa, M. R. A. (2023). Strategic management's influence on hospital performance: a comprehensive study of jordanian healthcare context. *European Journal of Business and Management Research*, 8(6), 114-119.
- AlKnewy, B. (2018). Leadership in times of crisis. *BMJ Leader*, 3(1), 5
- Alp, S., & Sevim, F. (2024). Sağlık sektöründe liderlik ve liderlik tarzları: Bir sistematik derleme çalışması. *Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 14(1), 182-201.
- Atilla, G., & Günal, Ö. (2024). Sağlık hizmetlerinde liderlik ve yöneticilik. *Süleyman Demirel Üniversitesi İnsan Kaynakları Yönetimi Dergisi*, 3(1), 57-67.
- Akar, Y., & Arıkan, C. (2023). Sağlık hizmetlerinde talebi etkileyen faktörler. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 21(1), 1-21.
- Andrieiev, I., Trehub, D., Khatsko, K., Sokolovska, I., & Ganzhiy, I. (2024). Strategic management in healthcare: the impact of strategic decisions on achieving organizational goals and improving the quality of healthcare services . *Multi-disciplinary Science Journal*, 6, ss0217.
- Bader, M. (2017). *Gesunde führung und betriebliche gesundheitsförderung (BGF) in verbindung mit gendaspekten*. Norderstedt, Germany, GRIN Verlag.
- Baş, K. (2023a). Kamu çalışanlarının kapsayıcı liderlik algıları ve ilişkili bazı faktörlerin değerlendirilmesi, *Journal of Healthcare Management and Leadership (JOHMAL)*, (1), 26-33.
- Baş, K. (2023b). Örgütsel iletişim iklimi algısı ile ilişkili bazı değişkenler: Bir ildeki iki kamu kurumu örneği. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 10(2), 275-282.
- Boehm, S. A., Baumgärtner, M. K., & Kreissner, L. M. (2016). The relationship between leadership and health: A comparison of general and health-focused leadership approaches. *Healthy at work: interdisciplinary perspectives*, 87-102.
- Cheong Chi Mo, J., Shah, A., Downey, C., Genay-Diliautas, S., Saikat, S., Mustafa, S., ... & Porignon, D. (2023). Developing technical support and strategic dialogue at the country level to achieve Primary Health Care-based health systems beyond the COVID-19 era. *Frontiers in Public Health*, 11, 1102325.

- Çelik, Y. (2022). Sağlık Ekonomisi. SİYASAL KİTABEVİ, ISBN: 9786055782795Çankaya, M. (2023). Dönüştürücü liderlik ve örgütsel bağlılık arasındaki ilişkinin incelenmesi: sağlık sektöründe bir uygulama. *EKEV Akademi Dergisi*, (94), 206-217.
- DeMartino, L., & Weiser, S. G. (2021). Administrative leadership in times of a global health crisis: Voices and images from the field. In *Frontiers in Education* (Vol. 6, p. 617857). Frontiers Media SA.
- Franke, F., J. Felfe and A. Pundt (2014). ‘The impact of health-oriented leadership on follower health: development and test of a new instrument measuring health-promoting leadership’, *Zeitschrift Für Personalforschung*, 28, 139–161.
- Gülşen, M. A. ve Yıldırım, M. (2017). Sağlıkta dönüşüm programı sonrasında uygulanan sağlık regülasyonlarının üniversite hastanelerinin mali yapılarına etkisi. *Ömer Halisdemir Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 10(4):159-172.
- Grimm, L. A., Bauer, G. F., & Jenny, G. J. (2021). Is the health-awareness of leaders related to the working conditions, engagement, and exhaustion in their teams? A multi-level mediation study. *BMC Public Health*, 21, 1-11.
- Hager, F. (2019). Gender and leadership-do female leaders perform a different, better or even a healthier leadership style?. *Humanities & Social Sciences Latvia*, 27(1).
- Jankelová, N., Joniaková, Z., & Mišún, J. (2023). Innovative approaches in the management of healthcare organisations. *Journal of Health Management*, 09720634231216026
- Küçükçakır, A. C., & Kayar, G. (2023). Sağlık kurumları yönetimi alanında yayınlanan stratejik yönetim temalı lisansüstü tez çalışmalarının bibliyometrik analizi. *Kalite ve Strateji Yönetimi Dergisi*, 3(1), 25-45.
- Kiş, N. (2024). Sağlık sektöründe çalışan adanmışlığı: küresel şirketlerin sürdürülebilirlik raporlarına dayalı bir analiz. *Uluslararası Ekonomi ve Yenilik Dergisi*, 10(1), 81-110.
- Karaman, N., & Özmutaf, M. (2022). Sağlık Alanında Liderlik Karakteristikleri ve iş tatmini: İzmir ilinde bir araştırma. *Journal of Business Innovation and Governance*, 5(2), 163-182.
- Kıyat, G. B. D., Şimşek, H., & Özgüleş, B. (2017). Sağlık hizmetleri pazarlamasının diğer pazarlama dalları içindeki yeri ve önemi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 4(3), 147-154.
- Koca, S., & Kurutkan, M. N. (2024). Sağlık hakkı literatürünün bibliyometrik analizi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 11(1), 127-137.
- Koçel, T. (2018). İşletme yönetimi, Beta (17.Baskı), İstanbul.

- Klebe, L., Felfe, J., & Klug, K. (2021). Healthy leadership in turbulent times: The effectiveness of health-oriented leadership in crisis. *British Journal of Management*, 32(4), 1203-1218.
- Kleive, K. M. (2023). The Role of Leader Health Orientation on the Relationship Between Employee Self-Care and Job Burnout Among Applied Behavior Analysis Practitioners..
- Kerse, G., Soyalın, M., & Özdemir, Ş. (2021). Sağlık odaklı liderlik ölçeğinin Türkçeye uyarlanması ve sağlık odaklı liderliğin duygusal tükenmeye etkisi: Psikolojik dayanıklılığın aracı rolü. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 9(6), 1799-1818.
- Lutz, R., Jungbäck, N., Wischlitzi, E., & Drexler, H. (2023). Health-oriented leadership, gender-differences and job satisfaction: results from a representative population-based study in Germany. *BMC Public Health*, 23(1), 105.
- Mišún J., Paprskárová P., & Mišúnová Hudáková I. (2019). Relationship between perceived importance of control(-ling) in organizations and attitudes to control(-ling). *AD ALTA*, 9(2), 210–214.
- Özkut, T. (2023). *Uluslararası akredite sağlık kurumlarında stratejik yönetim*, Mithat Kıyak (Ed.). Genel Bilgiler içinde (ss.1-49), Efe Akademi Yayınları İstanbul
- Özmen, O., & Arıkan, C. (2022). Sağlık Hizmetleri Piyasasında Belirsizlik Ölçülebilir Mi?. *Sosyal Güvence*, (21), 746-782.
- Petersson, L., Larsson, I., Nygren, J. M., Nilsen, P., Neher, M., Reed, J. E., ... & Svedberg, P. (2022). Challenges to implementing artificial intelligence in health-care: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden. *BMC Health Services Research*, 22(1),
- Pundt F, Felfe J. (2017). HOL. An instrument to assess health-oriented leadership, *Göttingen: Hogrefe. Zugriff am*, 28, 2023.
- Somunoğlu, S. (1999). Kavramsal açıdan sağlık. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 4(1). 52-62.
- Schyns, B. and J. Schilling (2013). ‘How bad are the effects of bad leaders? A meta-analysis of destructive leadership and its outcomes’, *The Leadership Quarterly*, 24, 138-158.
- Salguero-Caparrós, F., Pardo-Ferreira, M. D. C., Martínez-Rojas, M., & Rubio-Romero, J. C. (2020). Management of legal compliance in occupational health and safety: A literature review. *Safety Science*, 121, 111-118.
- Stabile, M., Thomson, S., Allin, S., Boyle, S., Busse, R., Chevreul, K. & Mossialos, E. (2013). Health care cost containment strategies used in four other high-income countries hold lessons for the United States. *Health Affairs*, 32(4), 643-652.

- Suriyankietkaew, S., & Kungwanpongpun, P. (2022). Strategic leadership and management factors driving sustainability in health-care organizations in Thailand. *Journal of Health Organization and Management*, 36(4), 448-468.
- Suriyankietkaew, S. and Petison, P. (2020), “A retrospective and foresight: bibliometric review of international research on strategic management for sustainability, 1991-2019”, *Sustainability*, Vol. 12 (1), 91.
- Ülgen, H. ve Mirze, K. (2018). İşletmelerde stratejik yönetim (9. Baskı), Beta, İstanbul.
- Yılmaz, F. K. (2023). Sağlıkta stratejik liderlik özellikleri. *JOEEP: Journal of Emerging Economies and Policy*, 8(2), 261-267.
- WHO. (2001). WHO Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization. (2001). *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42463> Printed in Canada: 1-185.



BÖLÜM 35

Yaşlı Bireylerde İşitme Kaybının Biliş Etkisi

Tuğba Ural¹

¹ Öğr. Gör. Öğr. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Odyometri, Karabük, Türkiye, Orcid: 0000-0002-6936-6479

Giriş

Yaşa bağlı işitme kaybı, yaşlı popülasyonda yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Yaşa bağlı işitme kaybı, 61 ila 70 yaş arasındaki yetişkinlerin yaklaşık üçte birini ve 85 yaşından büyüklerin %80'ini etkilemektedir (1). Yaşa bağlı işitme kaybı veya presbiakuzi, işitme bozukluğuna ve konuşulan dili anlamada zorluğa yol açan çevresel ve merkezi işitme sistemindeki yaşa bağlı değişiklikleri ifade eder. Yaşlılığa bağlı işitme kaybının yaygın nedeni, mekanosensitif koklear tüy hücrelerinin kaybıdır (2). Yaşlılarda, işitmenin iletişime katkısı ve odyolojik hizmetlere sınırlı erişimleri göz önünde bulundurulduğunda, birinci basamak hizmetlerin geriatrik popülasyonun işitme hassasiyetini taraması ve gerekirse ikinci basamak sağlık hizmetlerine yönlendirmesi gerekmektedir (3).

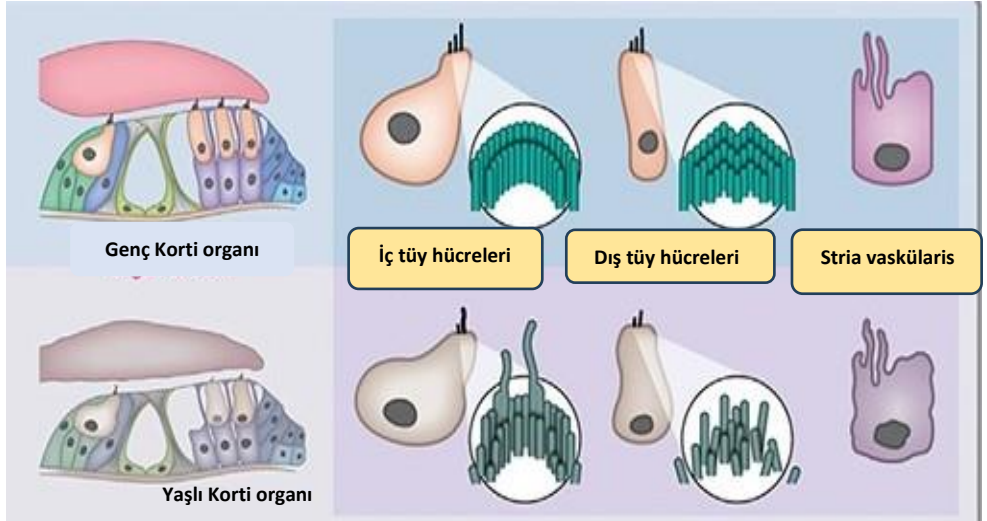
Yaşa bağlı işitme kaybı, bilişsel gerileme ve demans riskiyle bağlantılıdır. Bu ilişkinin anlaşılması, işitme kaybının erken teşhisi için halk sağlığı stratejilerine ışık tutar. İşitme hem periferik hem de merkezi işitsel sistemleri içerir. Merkezi işitsel işleme, gürültülü ortamlarda konuşmayı anlamayı içerir. Periferik işitmenin sağlam olmasına rağmen konuşmanın işlenmesinde yaşa bağlı zorluklar ortaya çıkabilir. Yaşlı yetişkinlerde bilişsel gerileme ve işitme yeteneği birbiriyle bağlantılıdır. Araştırmalar, düşük bilişsel performansın artan saf ses eşikleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Gürültüde konuşmanın işlenmesi ve işitme kaybı ile bilişsel performansın ilişkisi çalışmalarda daha fazla dikkat çekilmesi gereken bir durumdur (4). Bu sebeple çalışmamızda; yaşlı bireylerde işitme kaybının bilişi nasıl etkilediğinin üzerinde durmak istedik.

Yaşlılığa Bağlı İşitme Kaybı

Yaşa bağlı işitme kaybı (presbiakuzi), dünyada en sık görülen üçüncü hastalık haline gelmiştir (5). Yaşlanan dünya yaşamında, presbiakuzi olarak bilinen bu durum artık daha fazla kişiyi kapsamaktadır. Erken dönemde tanı modülüne gerekli müdahale yöntemleri belirlendiğinde, ilerleyici yaşa bağlı sensörinöral işitme kaybı, kişinin hem sesli ortamlarda hem de sessiz ortamlarda hayatta kalmalarında zorluklara, sosyal izolasyona, düşme riskine, azalan çalışma belleği fonksiyonuna ve demans gibi bilişsel durumlarda gerilemelere yol açabilmektedir (6).

Presbiakuzi veya yaşa bağlı işitme kaybı, çoğu memelide görülür ve başlangıç yaşı, gerileme hızı ve merkezi sinir sistemi ile iç kulaktaki dejenerasyonun büyüklüğünde farklılıklar gösterir. Yaşla birlikte kulağın bölümlerinden dış, orta ve iç kulakta yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Etkilenen koklear yapılar arasında stria vaskularis ve damar sistemi, spiral ligament, duysal tüy hücreleri ve işitsel nöronlar bulunur (7) İç tüylü hücreler ve dış tüylü hücreler, memeli

kokleasında iki tip duyuşal reseptör hücreşidir. Tüylü hücreler mekanik uyarıları, elektriksel aktiviteye (mekano-elektriksel transdüksiyon) dönüştürür. İç tüylü hücreler ve dış tüylü hücreler farklı morfolojiye ve işleve sahiptir. İç tüylü hücreler, bilgiyi beyne ileten gerçek duyuşal reseptörlerdir; dış tüylü hücreler ise reseptör potansiyeliyle yönlendirilen somatik hareketlilik yoluyla iç tüylü hücelere girdiyi artıran efektör hüceler olarak görev yapar (8). Dış tüy hücre hareketliliğı veya elektromekanik transdüksiyon, memeli kokleasına yüksek hassasiyet ve mükemmel frekans seçiciliğı kazandırır (9). Her iki tip tüylü hüceler de yaşla birlikte dejenerasyona uğrar, ancak moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Şekil 1’de dejenere olan yaşlı korti organı ve tüylü hüceler görölmektedir.



Şekil 1: Genç ve yaşlı korti organındaki tüy hücelerin değışimi görsellenmiştir (Liu, H., ve diğeri 2022).

Yaşla birlikte hem dış hem iç tüy hüceleri dejenere olma eğilimindeyken, dış tüy hüceleri iç tüy hüceleriinden daha savunmasızdır (10). Dış tüy hücre kaybı hem apikal hem bazal koklear dönüşleri etkilese de daha çok yüksek frekanslı sesleri kodlamaktan sorumlu olan baziler membranın bazal ucunu etkilemektedir ve bunun sonucunda, yüksek frekans işitme kaybı ortaya çıkmaktadır (11). İç tüy hüceleriinin kaybı ile bu hüceler tarafından kodlanan belirli frekanslarda işitme kaybı meydana gelir. Presbiakuzinin bir diğeri ayırt edici özelliğı olan nöronal dejenerasyon ile özellikle gürültülü ortamlarda konuşma ayırt etme zorlaşır (7).

Yaşla birlikte işitsel beyin sapında ve işitsel kortekste de değışiklikler meydana gelmektedir. Bu sistemlerde yaşla birlikte nöronlar azalır, hücre boyutunda ve hüceleriin nörokimyasal yapısında değışiklikler meydana gelir. Nöronların

kaybı nedeniyle yetersiz uyaran kodlama, odyometrik eşiklere göre daha kötü konuşmayı ayırt etme becerisi, özellikle gürültüde konuşmayı anlama ve ayırt etme zorlukları ortaya çıkar (7). Konuşma gibi karmaşık sesler, doğru bir işleme için işitsel korteks dışındaki bölgelerin dahil edilmesini gerektirir ve bu nedenle yaşlanmaya eşlik eden bilişsel yeteneklerdeki düşüş, seslerin işlenmesini etkileyebilir. İşitmedeki azalma ile özellikle aynı anda birden fazla konuşmacının bulunması veya arka plan gürültüsü gibi karmaşık dinleme ortamlarında konuşmayı anlama olumsuz etkilenir (12). Bu durum yaşlılarda yüksek frekans eşiklerinde yükselme ve kelime tanıma skorlarında düşüş ve gürültüde ses algılama ve lokalizasyonda zorluk ile ilişkilidir. Böylelikle yaşlılar ‘Duyuyorum ama anlamıyorum.’ problemleri ile karşı karşıya kalmaktadır.

Yaşlılarda Bilişsel Etkilenim

Etkili bilgi işleme için bilişsel kontrolün önemi yaygın olarak kabul edilmektedir. Bilişsel işlev, genel bireysel sağlığın temel bir göstergesidir. Özellikle ileri yaşlarda bilişsel durumla ilgili faktörleri belirlemek büyük önem taşır. Yaşlanma süreci, araba kullanma, fatura ödeme ve önemli tarihleri veya randevuları hatırlama gibi günlük işlevsel aktiviteleri etkileyebilecek fiziksel, nörobiyolojik ve bilişsel kapasitelerdeki düşüşlerle karakterize edilir. Özellikle, yönetici işlevler günlük işleyişte temel bir rol oynar, ancak yaşa bağlı bilişsel gerilemenin etkilerine karşı hassastır (13). Yönetici işlev; planlama, güncelleme, algılama ve yönetme gibi birden fazla üst düzey bilişsel süreci yansıtan karmaşık bir yapıdır. Bu işlevlerdeki düşüş, insanlarda bilişsel yaşlanmanın bir özelliğidir ve yaş farkları ve yönetici işlevlerdeki değişiklikler, özellikle prefrontal alanlar olmak üzere kortekslerindeki yaşa bağlı farklar ve değişikliklerle ilişkilidir (14).

Yönetici işlevler daha yüksek düzeyli işlevlerin (örneğin planlama, muhakeme, karar verme , problem çözme) temellerini oluşturan bir dizi yukarıdan aşağıya zihinsel süreci ifade eder. Literatürde genellikle üç temel yönetici işlev temsil edilir: *çalışma belleği* : gerekli bilgileri hatırlamadan önce uyarıcıları aynı anda tutma ve aktif olarak zihinde işleme yeteneği; *inhibisyon* : baskın tepkileri veya alakasız bilgileri bastırma yeteneği ve; *bilişsel esneklik* : birden fazla görev, zihinsel süreç veya bakış açısı arasında geçiş yapma yeteneğidir (15,16). Sağlıklı yetişkinlerde yaş ve yönetici işlev arasındaki olumsuz ilişkiler iyi bilinmektedir. Yönetici işlevlerdeki yaşa bağlı düşüşler uzunlamasına çalışmalarda da belirgindir (17,18) ve prefrontal alanların bütünlüğündeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Lateral prefrontal korteks her on yılda yaklaşık %5 oranında küçülür (18); bitişik prefrontal beyaz cevher de hacim kaybeder (19,20). Birçok çalışma, prefrontal korteksin bölgesel hacimleri ile yönetici işlev performansı arasında orta düzeyde ilişkiler bulmuştur (21). Nörogörüntüleme çalışmaları da yönetici

işlev alanlarında düşük performans ve yaşlı insanlarda prefrontal korteks içindeki azalmış aktivasyon arasında bağlantı kurmuştur (22).

Yönetici işlevlerin bir dizi farklı bilişsel süreçte yer aldığı ve artan yaşla önemli ölçüde etkilendiği için, bu işlevleri iyileştirmek muhtemelen yaşlılarda genel bilişsel iyileştirmeleri teşvik edecektir. Bu tür iyileştirmeler, bilişsel gerilemenin etkilerini iyileştirmeye ve günlük görevlerdeki performansı artırmaya yardımcı olabilecek daha verimli bilişsel ve sinirsel işleme süreçlerini (örn. hafıza kapasitesini iyileştirme, dikkati ve odaklanmayı güçlendirme) ortaya çıkaracaktır.

İşitme Kaybı Bilişsel Fonksiyonları Etkiler Mi?

İşitme kaybının, bunama ve bilişsel gerileme için potansiyel olarak en büyük değiştirilebilir risk faktörü olduğu belirlenmiştir; ancak yaşlı yetişkinleri etkileyen bu iki durum arasındaki nedensel bağlantı net değildir. Yaşa bağlı işitme kaybı hem işitsel çevreyi hem işitsel korteksi hem de global kortikal organizasyonu etkileyen bir dizi işlev bozukluğu olarak ortaya çıkar. İşitsel ve bilişsel bozukluk arasındaki olası ilişkiyi açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür: Bazı hipotezler, ilişkinin yaşlanmaya bağlı genel nörodejenerasyondan kaynaklandığını öne sürmektedir; diğerleri ise işitsel bozukluk ve duyuşsal yoksunluğun bilişsel bozuklukla nedensel olarak bağlantılı olduğunu öne sürmektedir (23).

Son yıllarda, presbiakuzi ile bilişsel gerileme arasındaki ilişki, presbiakuziyi demans için önlenabilir en büyük risk faktörü olarak tanımlayan önde gelen tıbbi kuruluşlar arasında uluslararası alanda tanınmaya başlamıştır (24,25). Büyük kohort çalışmalarından elde edilen kümülatif veriler, presbiakuzinin bilişsel gerileme oranında artış ve demans geliştirme riskinde artış ile ilişkili olduğunu ve olasılığın işitme kaybının şiddetiyle birlikte arttığını göstermektedir (26,27). Bu gelişmeler, hasarlı işitsel sistem, yaşa bağlı işitme kaybında gözlemlenen nöral değişiklikler ve bilişsel gerileme arasındaki nedensel ilişkiyi anlamaya yönelik araştırma çabalarına olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Bunu yaparken, araştırmacılar işitme kaybı ile artan bilişsel gerileme arasındaki ilişkinin altında yatan olası mekanizmaları belirleyebilir ve bunlar erken müdahale için yollar sağlayabilir. Yaşa bağlı işitme kaybı ve bilişsel gerileme literatüründe üç baskın hipotez vardır: (i) Ortak neden hipotezi, (ii) bilgi bozulması hipotezi ve (iii) duyuşsal yoksunluk hipotezidir. Ortak neden hipotezi, bilişsel gerileme ve yaşlılığa bağlı işitme kaybının eş zamanlı olarak ortak bir nörodejeneratif patolojiden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Bu hipotez, yaşlı yetişkinlerde çeşitli algısal ve bilişsel alanlardaki eş zamanlı gerilemelere dair kanıtlarla desteklenmektedir; örneğin,

bilişsel gerileme yaşanması ve görme keskinliğinin azalması (28). Bilgi bozulması hipotezi, bozulmuş işitsel çevrenin bir sonucu olarak bozulmuş işitsel girdinin, sınırlı işlem kaynaklarına olan talebi artırdığını varsayar. Çok sayıda çalışma belleği ve bilişsel kaynak modeli, bu bilgi işleme kaynaklarının herhangi bir zamanda dikkat edilebilecek, bellekte tutulabilecek ve kullanılabilecek bilgi miktarı açısından sınırlı olduğu ortak fikrini paylaşır (29). Konuşma kalitesinin çevresel gürültü veya işitme kaybı nedeniyle bozulduğu durumlar, işitsel sinyali işleme ve anlama için gereken 'dinleme çabası' artırır. Bu nedenle, sınırlı bilişsel kaynaklar diğer bilişsel görevlerden çaba gerektiren dinlemeye yönlendirilir ve bu da tükenmiş bilişsel kaynaklarla sonuçlanır (30). Duyusal yoksunluk hipotezi, bu uzun süreli yoksunluğun telafi edici korteks yeniden organizasyonuna ve işitsel algı lehine genel bilişsel ve duygusal süreçleri engelleyen sinirsel değişikliklere yol açtığı vurgulamaktadır. Kanıtlar, konuşma algısı sırasında frontal beyin bölgelerine daha fazla güvenilmesi ve işitme yeteneğinin azalmasıyla birlikte işitsel kortekste azalan gri madde dahil olmak üzere yaşa bağlı işitme kaybı da kortikal değişiklikler fikrini desteklemektedir (31).

Çeşitli çalışmalar, işitme bozukluğu ile farklı demans türlerinin artan risklerinin yanı sıra genel bilişsel işlevlerin zayıflaması arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir (32). Genetik olarak belirlenmiş işitme kaybı, Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demans gibi demans alt tiplerinin yüksek riskleriyle ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda düşük genel bilişsel performans ve akıcı zekâ puanlarıyla da nedensel olarak bağlantılıdır. İlginç bir şekilde, işitme kaybının biliş üzerindeki etkileri başka faktörler tarafından düzenlenebilir. Örneğin, orta derecede işitme kaybı olan ve yavaş yürüyen yaşlı yetişkinlerde bilişsel puanlar daha düşük olurken, normal yürüyüş hızına sahip olanlar böyle bir eğilim göstermemiştir (33). Bu, işitme kaybı, hareketlilik ve bilişsel gerileme arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir.

İşitme kaybı ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkinin karmaşık mekanizmalar içerdiği görülmektedir. Çalışmalar, işitme kaybının, hipokampus ve frontal korteks gibi işitsel ve bilişsel işlevlerle ilgili beyin bölgelerindeki atrofi ile ilişkili olduğunu bulmuştur (34). Ek olarak işitme kaybının biliş üzerindeki etkisine yalnızlık, depresif ruh hali ve beyin kortikal hacminin azalması gibi faktörler aracılık ediyor olabilir (32).

İşitme kaybı, bilişsel yeteneklerde doğrudan bir düşüşle ilişkilidir ve çalışmalar yaşlı yetişkinlerde bilişsel performans üzerinde önemli bir olumsuz etki olduğunu göstermektedir (35,36). Bir kohort çalışması, işitme kaybı olan bireylerin birkaç yıl boyunca yaşlanmaya eşdeğer bilişsel gerileme yaşadıklarını göstermiştir (36).

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, işitme kaybı ile bilişsel bozukluk arasında bir bağlantı olduğunu destekleyen önemli kanıtlar vardır. Bu ilişkinin nöroanatomik değişiklikleri, psikolojik faktörleri ve potansiyel olarak ortak altta yatan mekanizmaları içeren çok yönlü olduğu görülmektedir. Bu bulgular, bilişsel gerileme ve demans için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak işitme bozukluğunun ele alınmasının öneminin altını çizmektedir. Ayrıca bu bilişsel gerilemeyi durdurmak ya da yavaşlatmak için çözüm önerilerine ihtiyaç vardır. Bunlar; yaşlı bireylerde işitme cihazı kullanımı ve işitsel eğitimin verilmesidir. İşitme cihazlarının tutarlı kullanımı, daha yavaş bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir; tedavi edilen bireylerde zaman içinde bilişsel performansta iyileşmeler görülmüştür (37,38). İşitsel eğitim, tekrarlanan ve çeşitli dinleme görevlerinin, bozulmuş bir santral işitsel sistemde yeniden normalleşmesini teşvik etmek için gereken stimülasyonu sağladığı ve bu nedenle yetişkin işitme kayıplı bireylerde rehabilite etmek için kullanılması gerektiği savunulmaktadır (39).

Kanıtlar, işitme kaybının bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisini güçlü bir şekilde desteklerken, işitme kaybı olan tüm bireylerin bilişsel gerileme yaşamayacağını dikkate almak önemlidir. Uygun amplifikasyon, sosyal destek ve zamanında müdahale gibi faktörler bilişsel sonuçlarda önemli bir rol oynayabilir.

Kaynaklar

1. Mao, Z., Zhao, L., Pu, L., Wang, M., Zhang, Q., & He, D. Z. (2013). How well can centenarians hear?. *PloS one*, 8(6), e65565.
2. Liu, H., Giffen, K. P., Chen, L., Henderson, H. J., Cao, T. A., Kozeny, G. A., Beisel, K. W., Li, Y., & He, D. Z. (2022). Molecular and cytological profiling of biological aging of mouse cochlear inner and outer hair cells. *Cell reports*, 39(2), 110665.
3. Labanca, L., Guimarães, F. S., Costa-Guarisco, L. P., Couto, E. A. B., & Gonçalves, D. U. (2017). Screening of hearing in elderly people: assessment of accuracy and reproducibility of the whispered voice test. *Triagem auditiva em idosos: avaliação da acurácia e reprodutibilidade do teste do sussurro. Ciéncia & saude coletiva*, 22(11), 3589–3598.
4. Nemati, S., Arjmandi, M., Busby, N., Bonilha, L., & Fridriksson, J. (2024). The impact of age-related hearing loss on cognitive decline: The mediating role of brain age gap. *Neuroscience*, 551, 185–195.
5. Qian, M., Wang, Q., Yang, L., Wang, Z., Hu, D., Li, B., Li, Y., Wu, H., & Huang, Z. (2021). The effects of aging on peripheral and central auditory function in adults with normal hearing. *American journal of translational research*, 13(2), 549–564.
6. McClannahan, K. S., Backer, K. C., & Tremblay, K. L. (2019). Auditory Evoked Responses in Older Adults With Normal Hearing, Untreated, and Treated Age-Related Hearing Loss. *Ear and hearing*, 40(5), 1106–1116.
7. Keithley E. M. (2020). Pathology and mechanisms of cochlear aging. *Journal of neuroscience research*, 98(9), 1674–1684.
8. Zheng, J., Shen, W., He, D. Z., Long, K. B., Madison, L. D., & Dallos, P. (2000). Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*, 405(6783), 149–155.
9. Dallos, P., Wu, X., Cheatham, M. A., Gao, J., Zheng, J., Anderson, C. T., Jia, S., Wang, X., Cheng, W. H., Sengupta, S., He, D. Z., & Zuo, J. (2008). Prestin-based outer hair cell motility is necessary for mammalian cochlear amplification. *Neuron*, 58(3), 333–339.
10. Weinstein BE. (2012). Geriatric audiology. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers.
11. Peelle, J. E., & Wingfield, A. (2016). The Neural Consequences of Age-Related Hearing Loss. *Trends in neurosciences*, 39(7), 486–497.
12. Ouda, L., Profant, O., & Syka, J. (2015). Age-related changes in the central auditory system. *Cell and tissue research*, 361(1), 337–358.

13. Reuter-Lorenz, P. A., Festini, S. B., & Jantz, T. K. (2021). Executive functions and neurocognitive aging. In *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 67-81). Academic Press.
14. Lacreuse, A., Raz, N., Schmidtke, D., Hopkins, W. D., & Herndon, J. G. (2020). Age-related decline in executive function as a hallmark of cognitive ageing in primates: an overview of cognitive and neurobiological studies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 375(1811), 20190618.
15. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64(1), 135-168.
16. Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological bulletin*, 144(11), 1147.
17. Sapkota, S., Bäckman, L., & Dixon, R. A. (2017). Executive function performance and change in aging is predicted by apolipoprotein E, intensified by catechol-O-methyltransferase and brain-derived neurotrophic factor, and moderated by age and lifestyle. *Neurobiology of aging*, 52, 81–89.
18. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(11), 1676–1689.
19. Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(3), 338–344.
20. O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(4), 632–638.
21. Head, D., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., & Raz, N. (2009). Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*, 47(4), 1200–1203.
22. Esposito, G., Kirkby, B. S., Van Horn, J. D., Ellmore, T. M., & Berman, K. F. (1999). Context-dependent, neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation. *Brain : a journal of neurology*, 122 (Pt 5), 963–979.
23. Slade, K., Plack, C. J., & Nuttall, H. E. (2020). The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function. *Trends in neurosciences*, 43(10), 810–821.

24. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... & Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The lancet*, 390(10113), 2673-2734.
25. UK, N. G. C. (2018). Hearing loss in adults: assessment and management.
26. Deal, J. A., Betz, J., Yaffe, K., Harris, T., Purchase-Helzner, E., Satterfield, S., ... & Health ABC Study Group. (2017). Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: the health ABC study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 72(5), 703-709.
27. Gurgel, R. K., Ward, P. D., Schwartz, S., Norton, M. C., Foster, N. L., & Tschanz, J. T. (2014). Relationship of hearing loss and dementia: a prospective, population-based study. *Otology & neurotology*, 35(5), 775-781.
28. Fischer, M. E., Cruickshanks, K. J., Schubert, C. R., Pinto, A. A., Carlsson, C. M., Klein, B. E., ... & Tweed, T. S. (2016). Age-related sensory impairments and risk of cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(10), 1981-1987.
29. Wingfield, A. (2016). Evolution of models of working memory and cognitive resources. *Ear and hearing*, 37, 35S-43S.
30. Tun, P. A., McCoy, S., & Wingfield, A. (2009). Aging, hearing acuity, and the attentional costs of effortful listening. *Psychology and aging*, 24(3), 761.
31. Eckert, M. A., Vaden Jr, K. I., & Dubno, J. R. (2019). Age-related hearing loss associations with changes in brain morphology. *Trends in hearing*, 23, 2331216519857267.
32. Jiang, D., Hou, J., Nan, H., Yue, A., Chu, M., Wang, Y., Wang, Y., & Wu, L. (2024). Relationship between hearing impairment and dementia and cognitive function: a Mendelian randomization study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1).
33. Sakurai, R., Fujiwara, Y., Obuchi, S., Ogawa, S., Hirano, H., Yanai, S., Suzuki, H., Ihara, K., Takahashi, M., Kim, H., & Kawai, H. (2021). Gait and Age-Related Hearing Loss Interactions on Global Cognition and Falls. *The Laryngoscope*, 132(4), 857–863.
34. Wang, Y., Ai, Y., Wang, H., Fan, Z., Liu, S., Ma, W., Li, W., Xu, L., Han, Y., Gao, F., Ren, F., Li, F., Luo, J., & Su, M. (2024). *Brain structural reorganization mediates the relationship between hearing loss and cognitive impairment*.
35. Chen, F., Chen, Y., Jiang, X., Li, X., Ning, H., Hu, M., Jiang, W., Zhang, N., Feng, H., & Yan, P. (2023). Impact of hearing loss on cognitive function in community-dwelling older adults: serial mediation of self-rated health and depressive anxiety symptoms. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1297622.

36. Stickel, A. M., Mendoza, A., Tarraf, W., Kuwayama, S., Kaur, S., Morlett Paredes, A., Daviglus, M. L., Testai, F. D., Zeng, D., Isasi, C. R., Baiduc, R. R., Dinces, E., Lee, D. J., & González, H. M. (2024). Hearing Loss and Associated 7-Year Cognitive Outcomes Among Hispanic and Latino Adults. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 150(5), 385–392.
37. Okano, T., Yamamoto, Y., Kuzuya, A., Egawa, N., Kawakami, K., Furuta, I., Mizuno, K., Fujino, K., Kojima, K., & Omori, K. (2020). Development of the Reading Cognitive Test Kyoto (ReaCT Kyoto) for Early Detection of Cognitive Decline in Patients with Hearing Loss. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 73(3), 981-990.
38. Julia, Sarant., David, Harris., Paul, Maruff., Adrian, Schembri., Ulrike, Lemke., Stefan, Launer., Jocelyn, Phillips., Grace, Nixon., Manasi, Canagasabay., Charlotte, Anderson., Ella, Davine. (2023). Cognitive function in older adults with hearing loss; outcomes for treated versus untreated groups at 3-year follow-up.. *Alzheimers & Dementia*, 19(S23).
39. Pizarek, R., Shafiro, V., & McCarthy, P. (2013). Effect of computerized auditory training on speech perception of adults with hearing impairment. *Perspectives on Aural Rehabilitation and Its Instrumentation*, 20(3), 91-106.



BÖLÜM 36

Fosfodiesteraz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Hamit Hakan Alp¹ & Halil İbrahim Akbay²

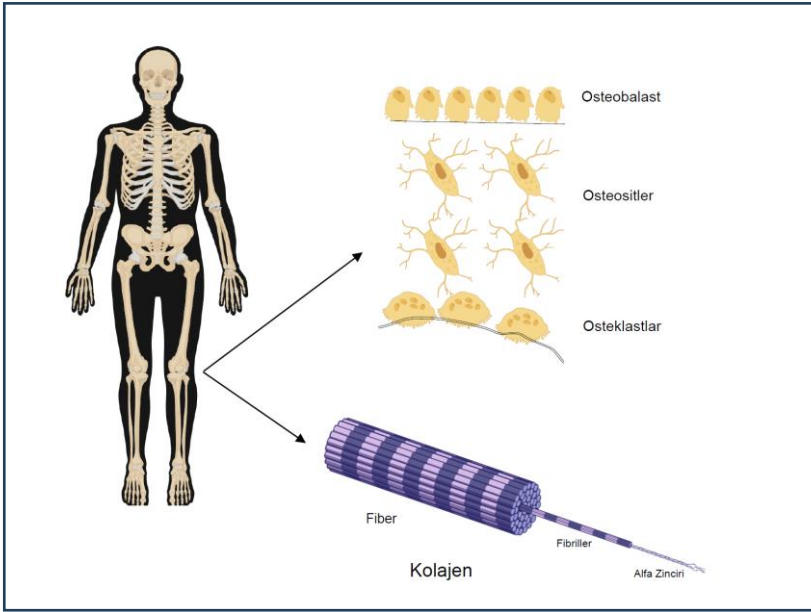
¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-9202-4944

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-4303-7837

1. Kemik Yapısı ve Fonksiyonu

Kemik dokusu, vücudun destek ve hareket sisteminin temel yapı taşlarından birini oluşturan, sert ve dinamik bir dokudur (Bartl et al., 2017). İskelet sistemi boyunca yayılmış olan bu doku, yalnızca mekanik destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli biyolojik işlevleri de yerine getirir. Kemik dokusu, mineral depolama, kan üretimi ve vücut kalsiyum dengesini düzenlemek gibi önemli işlevlere sahiptir (Florencio-Silva et al., 2015). Bu dokunun biyokimyasal ve hücresel yapısının anlaşılması, osteoporoz ve osteomalazi gibi kemik hastalıklarının tedavisinde önemli bir rol oynar. Kemik dokuyu oluşturan hücreleri temel olarak üç ana tipe ayırabiliriz: osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler. Osteoblastlar, kemik matrisi sentezleyen hücrelerdir ve kemik yapımında kritik bir rol oynar. Bu hücreler, kollajen gibi organik bileşenler ve kalsiyum fosfat gibi inorganik mineraller salgılayarak kemik dokusunun sert yapısını oluşturur (Jähn & Bonewald, 2012). Osteoklastlar ise kemik dokusunu rezorpsiyonu görevini üstlenen büyük, çok çekirdekli hücrelerdir. Osteoklastlar, kemik yüzeyindeki mineralleri çözer ve kemik rezorpsiyonunu sağlar (Jähn & Bonewald, 2012). Bu süreç, kemik dokusunun sürekli olarak yenilenmesini ve kalsiyumun kan dolaşımına salınmasını sağlar. Osteositler ise olgunlaşmış osteoblastlardan türeyen hücreler olup, kemik dokusunun içinde yerleşik halde bulunurlar. Osteositler, kemik dokusunun mekanik yüklere karşı adaptasyonunu düzenleyen sinyal yollarını kontrol eder (Jähn & Bonewald, 2012) (Şekil 1).

Kemik dokusu özel hücre yapısının yanı sıra hücre dışı matriksinin özgün yapısıyla da dikkat çeker. Kemik matriksi, organik ve inorganik bileşenlerden oluşur. Organik matriksin ana bileşeni, tip I kolajendir ve kemik dokusuna esneklik kazandırır (Henriksen & Karsdal, 2024). Kolajen vücutta önemli proteinlerden biridir ve farklı genler tarafından kodlanan farklı kolajen tipleri mevcuttur. Bu mükemmel şekilde organize olmuş proteinin yapısından tekrarlayan amino asit rezidüleri yer alır (Glisin-X-Y, X: genellikle hidroksipropildir) (Henriksen & Karsdal, 2024). İnorganik kısım ise çoğunlukla kalsiyum ve fosfat iyonlarından oluşan hidroksiapatit kristalleri içerir. Bu mineraller, kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlar (Kattimani et al., 2016).



Şekil 1: Kemik dokusu hücreleri ve kolajen yapısı

Kemik yapısındaki bu minareler aynı zamanda vücudun mineral dengesinin korunmasında da kritik rol oynarlar. Kalsiyum, fosfat ve magnezyum gibi minerallerin depolanması ve serbest bırakılması kemik dokusu aracılığıyla gerçekleştirilir. Özellikle kas kasılması ve koagülasyon gibi önemli fonksiyonların yerine getirilmesinde anahtar role sahip olan iyonize kalsiyumun dolaşımdaki konsantrasyonunun korunmasında kemik dokusu çok önceli role sahiptir. Kemik dokunun dolaşımdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu düzenlemedeki rolüne paratiroid (PTH) ve kalsitonin hormonları aracılık etmektedir. PTH osteoklast aktivitesini artırarak kalsiyumun kan dolaşımına salınmasını sağlar. Aynı zamanda, PTH böbreklerde kalsiyum emilimini artırırken, fosfatın atılımını sağlamaktadır (Suva & Friedman, 2020). PTH, kemik rezorpsiyonunu teşvik ederken, kalsitonin osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yapımını artırır (Matikainen et al., 2021). Kemik doku üzerinde etkili diğer bir hormon olan D vitamini ise kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu desteklemektedir (Lips & van Schoor, 2011).

Kemik doku sadece kalsiyum ve fosfat homeostazında değil aynı zamanda fizyolojik pH'nın korunmasında da önemli role sahiptir. Kemik, asidik ortamda hidroksiapatit yapısından bikarbonat iyonları sağlayarak pH'ı dengeleyebilir. Ayrıca, kemikte bulunan karbonat, hidrojen iyonlarını tamponlayarak vücudun pH dengesine katkıda bulunur (Frassetto et al., 2018). Bu ve benzeri fonksiyonlarının yanı sıra kemik doku kan hücrelerinin üretilmesinde bazı büyüme faktörleri ve

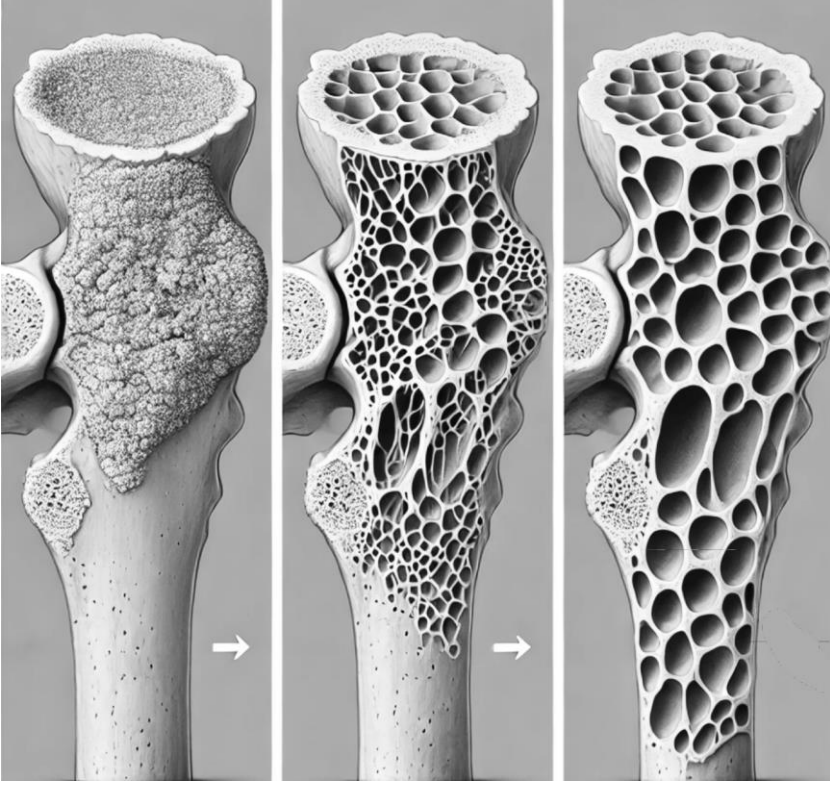
sitokinlerin depolanıp gerektiğinde salınımını sağlar. Özellikle kemik matriksinde bulunan büyüme faktörleri, kemik onarım sürecinde rol oynamaktadır. Kemik hasarı meydana geldiğinde, bu faktörler serbest bırakılarak osteoblastların ve osteoklastların aktivitesini düzenler ve yeni kemik dokusunun oluşmasını sağlar.

Sonuç olarak kemik dokusunun biyokimyasal işlevleri, vücudun genel sağlığı için hayati öneme sahiptir. Bu işlevler, kemik yapımını ve yıkımını dengeleyen hücresel aktivitelerden, vücuttaki mineral homeostazının düzenlenmesine kadar geniş bir yelpazeye yayılır. Ancak bu süreçlerde meydana gelen bozulmalar, özellikle hormon dengesizlikleri ve mineral homeostazındaki aksaklıklar, kemik yoğunluğunun azalmasına ve osteoporoz gibi hastalıklara yol açabilir. Kemik kütlelesinin azalması ve mikro mimarisinin bozulması osteoblast-osteoklast aktivite arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar.

2. Osteoporoz

Osteoporoz en yaygın metabolik kemik hastalığıdır ve tahminen 200 milyondan fazla insanı etkilediği rapor edilmiştir (Sambrook, 2010). Bilindiği üzere osteoporoz kemik mikro mimarisinin bozulması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır ve elbette kemik kütlelerinde de azalma meydana gelir bu durum kırık riskinin artmasına neden olur (Anam & Insogna, 2021) (Şekil 2). Osteoporoz oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır ve bunların başında menopoza gelmektedir özellikle menopoza sonrası beyaz ve Asyalı kadınlar, ince ya da küçük yapılı olanlar ve pozitif aile öyküsü olanlar, en yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (McPherson & Pincus, 2011).

Osteoporozun bildiği üzere kırık riskini ciddi ölçüde artırmaktadır. Özellikle ilerleyen yaşlarda meydana gelen osteoporotik kırık hastanın yaşam kalitesini ciddi ölçüde etiler, bu nedenle erken tanı önemlidir. Osteoporoz tanısında yaygın olarak kullanılan altın standart yöntem, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüdür. DXA, KMY'yi alansal olarak hesaplayarak santimetre kare başına düşen mineral miktarını gram (g/cm^2) cinsinden verir. Düşük KMY değerleri, artan kırık riski ile yakından ilişkilidir. Lomber omurga ya da femur boynunda KMY'deki her bir standart sapma azalması, kırık riskinin 1.5 ile 2.6 kat artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, DXA, osteoporoz tanısında önemli bir rol oynamaktadır (Zaman & Fatima, 2024).



Şekil 2: Femurda kademeli olarak kemik yoğunluğunun azalması ve kemikte oluşan por yapılar.

Osteoporoz tanısında DXA ile elde edilen sonuçlarda t ve z skorları kullanılmaktadır. T-skoru, bireyin KMY'sinin aynı cinsiyetten genç bir yetişkinin ortalama KMY değerine göre kaç standart sapma üstünde ya da altında olduğunu ifade eder. Özellikle menopoz sonrası kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısında T-skoru kullanılır. Z-skoru ise kişinin KMY'sinin, aynı yaş ve cinsiyetten bireylerin ortalama KMY'sine göre kaç standart sapma farkı olduğunu gösterir. T skoru -1 ile -2.5 arasında olanlar osteopeni -2.5 altında olanlar ise osteoporoz olarak tanımlanır (Jain & Vokes, 2017).

Yukarıda da belirtildiği gibi osteoporoz oluşumu için en önemli risk faktörü menopozdur. Kadınlarda östrojen hormonunun menopoz sonrası düşmesi ile birlikte östrojenin kemik üzerindeki özellikle osteoblastlardaki anabolik etkisi ortadan kalkar ve bu nedenle kemik yapıp-rezorpsiyon arasındaki denge rezorpsiyon yönüne katar (Maini et al., 1996). Yapılan çalışmalarda osteoporozun kırık riskini önemli ölçüde artırması nedeni ile menopoz sonrası dönemde kadınların yaklaşık %50'sinin kemik kırılması yaşayabileceği belirtilmiştir. Osteoporoz gelişimi ile

ilgili diğer risk faktörleri arasında steroid kullanımı, beslenme, yaş ve komorbiditeler yer almaktadır (de França et al., 2016; Pouresmaeili et al., 2018). Bununla birlikte erişkinlik çağında yetersiz kalsiyum alımı, 25-hidroksi Vitamin D eksikliği ve benzeri kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili hormonal denge-sizlikler ve çevresel faktörler de osteoporoz oluşumunda etkilidir (Pouresmaeili et al., 2018). Osteoporoz gelişimine katkıda bulunan beslenme faktörleri arasında aşırı protein veya fosfat alımı, idrarla kalsiyum atımını artıran fazla tuz tüketimi gibi unsurlar da yer alır. Ayrıca, hareketsiz yaşam tarzı, anaerobik egzersiz ve aşırı mekanik yüklenme, osteoporoz riskini artıran başlıca yaşam biçimi faktör-lerindendir (Thomas, 1997). Uzun süreli ilaç kullanımı, özellikle anti-konvülsan-lar, glukokortikoidler, sedatifler ve kemoterapi ilaçları da kemik sağlığını olum-suz etkileyebilir. Kafein, alkol ve sigara kullanımı da osteoporoz riskini artıran diğer önemli faktörlerdir. Endokrin nedenler arasında ise düşük kemik kütlesi ile ilişkili durumlar, örneğin gecikmiş menarş veya adet düzensizlikleri; 45 yaşından önce menopoz (cerrahi ya da doğal yollarla); infertilite; ve anoreksiya nervoza, aşırı egzersiz ya da mental stres gibi nedenlerle menopoz öncesi östrojen eksikliği sayılabilir. Ayrıca, ırk (Kafkasyalılar ve Asyalılar daha yüksek risk altındadır), cinsiyet (kadınlar daha fazla risk taşır) ve yaş gibi genetik olarak değiştirilemeyen bazı risk faktörleri de osteoporoz gelişimine katkıda bulunmaktadır; yaş ilerle-dikçe riskin her on yılda 1.4 ila 1.8 kat arttığı gözlemlenmiştir.

2.1 Osteoporoz Sınıflandırması

Osteoporoz 'un bir çok farklı yaklaşımla sınıflandırması mevcuttur ancak en yaygın olanı etiyoloji ve lokalizasyona göre yapılanıdır. Etiyolojiye göre yapılan sınıflandırmada osteoporoz primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır (Amarnath et al., 2023). Diğer sınıflandırma tipleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Osteoporoz sınıflandırması.

Sınıflandırma kriteri	Sınıflandırma
Yaşa göre	juvenil, Erişkin, Senil
Lokalizasyona göre	Genel, Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler, Kortikal
Etyolojiye göre	Primer, Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı Döngülü, Yavaş Döngülü

Primer osteoporoz genellikle yaşlanma süreci ile ilişkili olup, altta yatan her-hangi bir hastalık veya dış etken olmaksızın gelişir. Etiyolojisi bilinmeyen bu os-teoporoz tipi, menopoz sonrası kadınlarda en sık görülen form olan postmenopo-zal osteoporozu içerir. Postmenopozal osteoporoz, östrojen eksikliği nedeniyle gelişir ve trabeküler kemik kaybı belirgin hale gelir. Tip I Osteoporoz olarak da

bilinen bu durum, menopoz sonrası kadınlarda östrojen seviyelerinin düşmesiyle hızlanan osteoklastik aktivite nedeniyle kemik yıkımının arttığı bir süreçtir. Tip I osteoporoz genellikle vertebra ve distal radius gibi düşük enerjili travmalara bağlı kırıklarla kendini gösterir.

Tip II Osteoporoz, senil osteoporoz olarak da bilinir ve genellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde ortaya çıkar. Bu tip osteoporozda hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı eşit düzeyde olup, yaşa bağlı osteoblastik aktivitenin azalması ve sekonder hiperparatiroidizm ana nedenler arasında yer alır. Tip II osteoporoz erkeklerde kadınlara oranla daha az sıklıkla görülse de yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de görülme olasılığı artar. Tip II osteoporozda genellikle kalça, pelvis ve vertebra kırıkları yaygındır. Kemik kaybı daha yavaş ve uzun süreli bir süreçtir, ancak kırık riski yüksektir.

Sekonder osteoporoz, başka bir hastalığın ya da ilaç kullanımının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu osteoporoz türü, genel osteoporoz vakalarının %5'inden daha azını oluşturur. Sekonder osteoporozun başlıca nedenleri arasında endokrin hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar, immobilizasyon, bazı ilaçlar (örneğin glukokortikoidler) ve bazı genetik bozukluklar yer alır. Örneğin, uzun süreli glukokortikoid kullanımı kemik kaybını artırarak sekonder osteoporoz gelişimine neden olabilir. Ayrıca, diyabetes mellitus, tirotoksikoz, hiperparatiroidizm gibi endokrin bozukluklar, kemik metabolizmasını etkileyerek sekonder osteoporozu yol açabilir. Immobilizasyon, kemiklerin yetersiz mekanik yüklenmesi sonucu kemik kaybına neden olarak sekonder osteoporozun önemli bir faktörü olabilir (Amarnath et al., 2023).

Yaşa göre osteoporoz sınıflandırması ise osteoporozun görülme yaşına bağlı olarak yapılır. Juvenil osteoporoz, erişkin osteoporoz ve senil osteoporoz olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Juvenil osteoporoz çocukluk veya ergenlik döneminde görülürken, erişkin osteoporoz genç erişkinlik döneminde başlar. Senil osteoporoz ise ileri yaşla ilişkili olarak gelişir (Amarnath et al., 2023).

Tutulan kemik dokusuna göre sınıflandırma, kemik kaybının trabeküler ya da kortikal kemikte olup olmadığına dayanır. Trabeküler kemikte osteoporoz, kemiklerin içindeki süngerimsi dokuda kemik kaybının daha belirgin olduğu bir durumdur. Kortikal osteoporoz ise kemiklerin dış kısmındaki sert dokuda kemik kaybının meydana geldiği bir osteoporoz türüdür (Amarnath et al., 2023).

Lokalizasyona göre osteoporoz sınıflandırması ise genel ve bölgesel osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Genel osteoporoz, tüm iskelet sistemini etkileyen kemik kaybını ifade ederken, bölgesel osteoporoz sadece belirli bir bölgeyi etkiler. Histolojik görünümüne göre osteoporoz sınıflandırması da hızlı döngülü ve yavaş

döngülü osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Hızlı döngülü osteoporozda kemik metabolizması hızlıdır ve kemik kaybı da buna bağlı olarak hızlıdır. Yavaş döngülü osteoporozda ise kemik kaybı daha yavaş bir süreçte meydana gelir (Amarnath et al., 2023).

2.2 Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları

Osteoporozda tedavi yaklaşımları osteoporoz tipine göre değişmekle birlikte genellikle kemik mineral yoğunluğunun azalmasını önleyici ve kırık riskini azaltıcı yöndedir. Ayrıca, bireyin yaşına, cinsiyetine, mevcut kırık durumuna, yaşam tarzına ve hastalığın şiddetine göre bu tedavi yaklaşımları değişkenlik gösterir.

I. Beslenme ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Beslenme KMY korunumunda önemli bir yere sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalar beslenme düzenin bozulması ve şiddetli diyet ile aşırı kilo kaybı hem osteoporoz hem de osteoporotik kırık için bir risk faktörüdür (Munoz-Garach et al., 2020). Beslenme ayrıca, içeriğine bağlı olarak osteoporozun önlenmesini ya da şiddetinin azaltılmasını sağlayabilir. Kemik yapısında yer alan minerallerin ve kolajen sentezinde kullanılan amino asitlerin besin aracılığı ile alımı KMY korunmasında önemli bir faktördür. Bilindiği üzere kalsiyum kemik mineral yapısının önemli bir parçasıdır bu nedenle süt ve süt ürünlerinin tüketiminin osteoporozu engelleme için önemli bir parçası olabileceği belirtilmiştir (Rizzoli et al., 2014). Bununla birlikte kalsiyum emilimini için gerekli olan 25-hidroksi Vitamin D'de yine besin yolu ile alınabilir. Özellikle Vitamin D açısından zengin olan vahşi somon balığı ve başka balık türlerinin de tüketiminin osteoporoz üzerinden olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (Choi & Park, 2016). Beslenme ile birlikte yaşam tarzında değişiklikte osteoporoz tedavisi ve korunması için önem arz etmektedir. Düzenli ağırlık kaldırma egzersizleri ve direnç egzersizleri, kemik yoğunluğunu artırmaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (Benedetti et al., 2018). Ayrıca sigara ve alkol kullanımının bırakılması, osteoporozun ilerlemesini yavaşlatabilir. Düşme riskini azaltmak amacıyla evdeki kaygan zeminler, kötü aydınlatma gibi çevresel faktörlerin düzeltilmesi önemlidir (Ishimi, 2015). Osteoporozdan korunma ve kırık riskini azaltma ile ilgili olarak Birleşik Krallık klinik kılavuzu aşağıdaki tavsiyelerde bulunmaktadır (Gregson et al., 2022):

- Sağlıklı ve besin açısından zengin dengeli bir diyet önerilmektedir (güçlü öneri).
- Yeterli kalsiyum alımı (günlük en az 700 mg) tercihen beslenme yoluyla sağlanmalı, aksi takdirde takviye ile desteklenmelidir (güçlü öneri).

- D vitamini yetersizliği ya da D vitamini yetersizliği risk faktörleri olan bireylere, gıdalardan alınan D vitaminine ek olarak, en az 800 IU/gün D vitamini takviyesi önerilmelidir. Evden çıkamayan ya da bakım evlerinde yaşayan kişiler, önerilen kalsiyum ve D vitamini seviyelerine ulaşabilmek için daha fazla takviyeye ihtiyaç duyabilir (güçlü öneri).
- Düzenli olarak, bireyin ihtiyaç ve yeteneklerine göre uyarlanmış ağırlık taşıma ve kas güçlendirme egzersizleri yapılmalıdır (güçlü öneri).
- Eğer kişi sigara içiyorsa, sigarayı bırakma konusunda tavsiyeler verilmelidir (güçlü öneri).
- Alkol tüketiminin günlük 2 birimden az olacak şekilde sınırlandırılması önerilmektedir (güçlü öneri).
- Osteoporoz ve kırılabilir kırıkları olan tüm hastalarda düşme riski değerlendirilmelidir; risk altındaki bireylere dengeyi iyileştiren ya da birleştirilmiş egzersiz protokolleri içeren egzersiz programları önerilmelidir (güçlü öneri).

Beslenme ve yaşam tarzında değişim elbette osteoporozun önlenmesinde ve erken dönemde çok yararlı olabilir ancak özellikle post-menopozal ilerlemiş osteoporoz tedavisi için genellikle medikal yaklaşımlar uygulanmaktadır.

II. Farmakolojik Tedaviler

Osteoporozun ilaçlı tedavisi, hastaların kırık riskini azaltmayı ve kemik mineral yoğunluğunu artırmayı amaçlayan farmakolojik müdahaleleri içermektedir. Tedavi seçenekleri, hastanın yaşı, cinsiyeti, kırık riski, mevcut sağlık durumu ve maliyet-etkinlik gibi faktörler göz önüne alınarak belirlenmektedir. İlaç tedavileri genellikle iki ana gruba ayrılmaktadır: anti-resorptif tedaviler ve anabolik tedaviler. Anti-resorptif ilaçlar, kemik yıkımını inhibe ederken, anabolik ilaçlar kemik oluşumunu uyarmaktadır. Bazı ilaçlar, özellikle romosozumab gibi, her iki mekanizmayı da etkileyerek kemik oluşumunu artırmakta ve kemik yıkımını azaltmaktadır (Crandall et al., 2014).

➤ Anti-resorptif İlaç Tedavisi

Anti-resorptif ilaçlar, osteoklastların kemik yıkımını inhibe ederek kemik kaybını yavaşlatmaktadır. En sık kullanılan anti-resorptif ilaçlar arasında bifosfonatlar, denosumab, hormon replasman tedavisi (HRT) ve raloksifen yer almaktadır.

Bifosfonatlar: Alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronat gibi bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik kaybını yavaşlatmaktadır. Bifosfonatlar, oral ya da intravenöz yolla uygulanmakta ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde sıkça tercih edilmektedir. Zoledronat, özellikle kalça kırığı geçiren hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Brown, 2021)

Denosumab: RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) inhibitörü olarak görev yapan denosumab, osteoklast gelişimini ve aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır (Kobayakawa et al., 2021). Denosumab, altı ayda bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanmakta ve vertebral, non-vertebral ve kalça kırıklarını azaltmada etkili olmaktadır. Denosumab tedavisi durdurulduğunda, kemik mineral yoğunluğu hızla azalabileceğinden, tedavi kesildiğinde alternatif bir anti-resorptif tedavi planlanmalıdır.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): HRT, özellikle östrojen eksikliği nedeniyle postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, HRT'nin uzun süreli kullanımı tromboembolik olaylar ve meme kanseri riskini artırabileceği için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Genç postmenopozal kadınlar (60 yaş ve altı), HRT'den daha fazla fayda görmektedir (Gosset et al., 2021).

Raloksifen: Raloksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü olup, östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisini taklit etmektedir. Özellikle vertebral kırıkları azaltmada etkili olmakta, ancak kalça kırıklarını önlemede etkinliği sınırlı kalmaktadır. Raloksifen ayrıca meme kanseri riskini azaltma potansiyeline sahip olduğu da bildirilmiştir (Gregson et al., 2022).

➤ Anabolik İlaç Tedavisi

Anabolik tedaviler, kemik yapımını uyararak kemik yoğunluğunu artırmayı amaçlamaktadır. Teriparatid ve romosozumab gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır.

Teriparatid: Teriparatid, paratiroid hormonu (PTH) analogu olup, osteoblast aktivitesini artırarak kemik oluşumunu hızlandırmaktadır. Teriparatid tedavisi günde 20 µg subkutan enjeksiyonla uygulanmakta ve maksimum 24 ay süresince kullanılabilir. Özellikle vertebral ve non-vertebral kırıkları azaltmada etkili olmaktadır (Chen et al., 2021).

Romosozumab: Romosozumab, sklerostin inhibitörü olup hem kemik yapımını artırmakta hem de kemik yıkımını azaltan çift etkili bir anabolik ilaç olarak görev yapmaktadır. Postmenopozal kadınlarda, özellikle çok yüksek kırık riski taşıyan hastalarda, vertebral ve non-vertebral kırıkları önlemede oldukça etkili

olmaktadır. Romosozumab tedavisi 12 ay ile sınırlıdır ve tedavi sonrası bifosfonat veya denosumab gibi anti-resorptif ilaçlarla tedavi devam etmektedir (Cosman et al., 2016).

➤ Diğer Tedavi Seçenekleri

Stronsiyum ranelat, hem kemik yapımını destekleyen hem de kemik yıkımını azaltan bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak, kardiyovasküler ve tromboembolik olaylarla ilişkili riskler nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Gregson-2022-Uk-clinica...). Ayrıca, kalsiyum ve D vitamini takviyeleri, diyetle yeterli alım sağlanmıyorsa, farmakolojik tedavinin bir parçası olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Gregson et al., 2022).

Tablo 2 de osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların bir listesi ve kanıt düzeyleri belirtilmiştir.

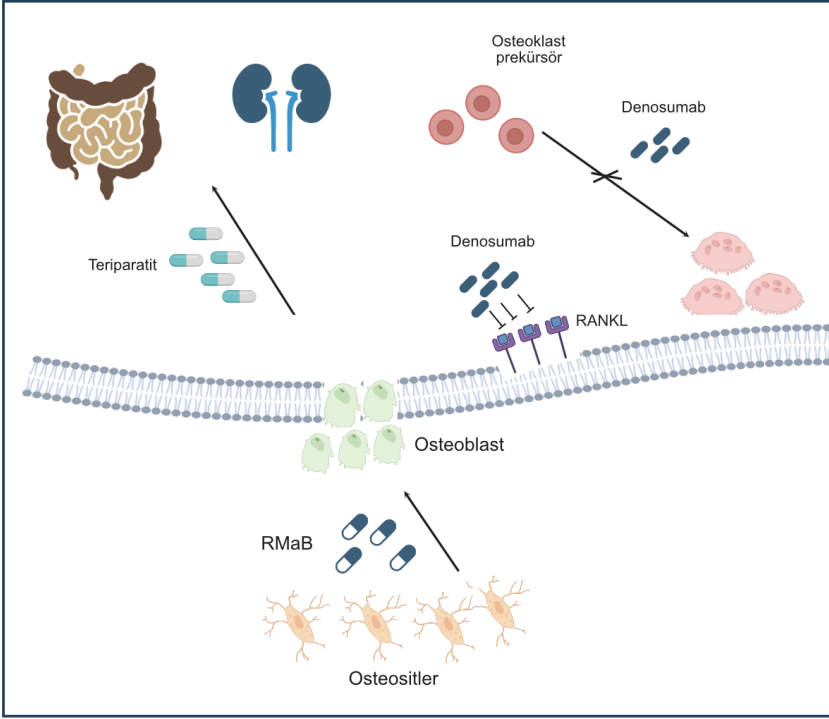
Tablo 2: Kalsiyum ve D vitamini ile birlikte verildiğinde, postmenopozal kadınlar ve osteoporozlu erkekler için onaylanmış ilaç tedavilerinin kırık önleme etkinliği

Tedavi	Vertebral Kırık	Vertebra Dışı Kırık	Kalça Kırığı	Vertebral Kırık Önlenmesi Açısından Kanıt	Erkeklerde Kullanım Lisansı
Romosozumab	Ib	IIb	IIb	Alendronata karşı üstün (Ib)	Hayır
Teriparatid	Ia	Ia	Ia	Risedronata karşı üstün (Ib)	Evet
Alendronat	Ia	Ia	Ia	Romosozumaba karşı inferior (Ib)	Evet
İbandronat	Ib	Ib	GKY	NAE	Hayır
Risedronat	Ia	Ia	Ia	Teriparatide karşı inferior (Ib)	Evet
Zoledronat	Ia	Ia	Ia	GKY	Evet
Kalsitriol	IIa	GKY	GKY	GKY	Evet
Denosumab	Ia	Ia	Ia	GKY	Evet
HRT (Hormon Replasman Tedavisi)	Ia	Ia	GKY	GKY	Evet
Raloksifen	Ia	GKY	GKY	GKY	Hayır
Stronsiyum Ranelat	Ia	IIb	GKY	GKY	Evet

GKY: Geçerli Kanıt Yok, **Ia:** Sistematik derlem, **Ib:** Randomize kontrollü çalışma **IIa:** Kohort çalışması

Mevcutta kullanılan ilaçlar arasında en etkili olarak düşünülen Romosozumab'dır. Ancak bilindiği üzere Romosozumab bir sklerostin inhibitörüdür ve sklerostin inhibisyonunun kardiyovasküler güvenlik üzerinde zararlı bir etkisi olduğuna dair klinik öncesi veya genetik kanıt bulunmamakla birlikte, menopoz sonrası kadınlarda yapılan büyük klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar çelişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle romosozumab, kardiyovasküler risk ve faydalar ile riskler arasındaki denge dikkatlice değerlendirildikten sonra kırık riski

yüksek osteoporozlu menopoz sonrası kadınların tedavisinde kullanılması tavsiye edilmektedir (Langdahl et al., 2021). Şekil 3’de osteoporoz tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik ajanların etki mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 3. Romosozumab (RMaB) sklerostine bağlanarak inhibe eder ve osteoblast inhibisyonunu engeller ve kemik oluşumunu sağlar. Teriparatit osteoblastları uyarır ayrıca kalsiyum ve fosfatın renal tübül geri emilimini ve bağırsaktaki kalsiyum emilimini düzenler. Denosumab RANKL’ye bağlanır ve inhibe eder ayrıca osteoklast oluşumunu, işlevini ve hayatta kalmasını inhibe eder.

Kullanılan tedavi yöntemlerinin bir çoğunun önleyici ya da koruyucu olması anabolik olanların ise güvenilirliğinin tam olarak kanıtlanmamış olması yeni tedavi arayışlarına yönlendirilmesine neden olmuştur. Bu yaklaşımlardan biri de fosfodiesteraz (PDE) inhibitörlerinin kullanımıdır.

3. Fosfodiesterazlar

Fosfodiesterazlar (PDE’ler), hücrel sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan enzimlerdir. Bu enzimler, hücrel mesajcılar olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi siklik nükleotidlerin fosfodiester bağlarını hidrolize ederek, bu moleküllerin aktif formlarını inaktif formlarına dönüştürürler. cAMP ve cGMP, birçok hücrel süreçte, özellikle de enerji metabolizması, kas kasılması, sinir iletimi ve hücrel büyüme gibi fonksiyon-

larda kilit rol oynayan ikinci mesajcılardır (Maurice et al., 2014). PDE aktivitesinin düzensizliği, kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda rol oynar.

3.1. Fosfodiesterazların Sınıflandırılması

Fosfodiesterazlar, enzimatik özelliklerine ve spesifik substratlarına göre on bir farklı sınıfa (PDE1-PDE11) ayrılmıştır (Lin et al., 2003). Her sınıf, spesifik siklik nükleotidlere olan afinitesi ve hücre içi dağılımı bakımından farklılık gösterir:

- PDE1: Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilir. Bu sınıf, kalsiyum-kalmoduline bağımlıdır ve kalsiyum seviyelerindeki değişikliklere yanıt verir.
- PDE2: Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize eden ve cGMP tarafından aktive edilen bir enzimdir.
- PDE3: Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize eder ve kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynar. PDE3 inhibitörleri, kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilir.
- PDE4: Spesifik olarak cAMP'yi hidrolize eder ve bağışıklık hücrelerinde, özellikle de enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. PDE4 inhibitörleri, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılır.
- PDE5: Spesifik olarak cGMP'yi hidrolize eder ve vasküler düz kaslarda gevşemeyi sağlar. PDE5 inhibitörleri (örn. sildenafil) erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- PDE6: Retina fotoreseptörlerinde bulunur ve görme sürecinde rol oynar.
- PDE7: Spesifik olarak cAMP'yi hidrolize eder ve T hücre aktivitesini düzenler.
- PDE8: Yüksek affinite ile cAMP'yi hidrolize eder ve hormon salgılanmasında rol oynar.
- PDE9: Spesifik olarak cGMP'yi hidrolize eder ve beyin fonksiyonları ile ilişkilidir.
- PDE10: Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize eder ve nörotransmisyon sürecinde rol oynar.

- PDE11: Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize eder ve böbrek ve testis dokularında eksprese edilir.

3.2. PDE'lerin Fizyolojik Roller

PDE'ler, hücre içi cAMP ve cGMP seviyelerini azaltarak hücresel süreçleri düzenlendiği daha önce belirtilmişti. PDE ailesinin üyeleri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır ancak üstünde en çok durulanlar PDE3, PDE4 ve PDE5 tir. PDE'ler, özellikle kalp, beyin ve düz kas gibi dokularda kritik işlevlere sahiptir. PDE2, PDE3, PDE4 ve PDE5 gibi çeşitli PDE izoformları, kalp kası kontraktilesi üzerinde etkilidir ve cAMP ve cGMP'nin seviyelerini düzenleyerek kalp işlevlerini kontrol ederler (Calamera et al., 2022). PDE'lerin ikincil haberciler olan cGMP ve cAMP üzerinden birçok fizyolojik süreçte rolü olduğu söylenebilir. Bununla birlikte PDE'lerle ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmı inhibisyonları üzerinden tasarlanmıştır ve özellikle PDE4 ve PDE5 inhibitörleri üzerinde durulmuştur. PDE5 inhibitörlerinin sistemik kan basıncı ve portal venöz basınç üzerindeki etkileri incelenmiştir. PDE5 inhibitörlerinin özellikle portal kan basıncını düşürme potansiyeli üzerinde durulmuştur. PDE5 inhibisyonu, karaciğer sirozu gibi patolojilerde intrahepatik direnci ve portal basıncı azaltarak, portal hipertansiyonun tedavisine katkıda bulunabilir (Giorgi et al., 2024). Şuana kadar çalışılmış PDE inhibitörleri ve kullanıldığı ilgili hastalıkları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. PDE inhibitörleri ve ilgili hastalıklar

Aile	Substrat	İnhibitör	Hedef hastalık
PDE1	cAMP cGMP	Vinpocetin	İdrar kaçırma, düşük uyumlu mesane, akut iskemik inme
PDE3	cAMP	Olprinone	Gastrik intramüsküler asidoz, sistemik inflamasyon
	cGMP	Cilostazol	Anjiyografik restenoz, aralıklı kladikasyon
PDE4	cAMP	Cilostazol Roflumilast	Astım, Kronik Akciğer Obstruktif Hastalığı, Kronik rinit
PDE5	cGMP	Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Pulmoner hipertansiyon, Erektile disfonksiyon, Kadın cinsel işlev bozukluğu

Klinik çalışmalarda üstünde en fazla durulan PDE5 inhibitörleridir. Bu nedenle PDE5 inhibitörlerinin klinik olarak kullanımını anlamak ve metabolik sinyal yollarını aydınlatmak kullanım alanının genişlemesine yardımcı olacaktır.

3.3. PDE5 İnhibitörleri ve Kullanım Alanları

PDE5 inhibitörleri, fosfodiesteraz 5 (PDE5) enzimini inhibe ederek siklik guanozin monofosfatın (cGMP) hidrolizini engeller. cGMP, nitrik oksit (NO) aracılığıyla damar düz kaslarında gevşemeyi sağlayan bir ikinci haberci olarak görev yapar ve böylece vasküler tonuyu düzenlediği bilinmektedir. PDE5 inhibitörlerinin bu etkisi, başlangıçta erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılmalarına yol açmıştır. Sildenafil (Viagra), bu sınıfın ilk onaylanan ilacı olup, 1998 yılında ED tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu inhibitörler, ED'nin yanı sıra pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve alt idrar yolu semptomları (LUTS) gibi diğer klinik durumların tedavisinde de kullanılmaktadır (Samidurai et al., 2023).

PDE5 inhibitörlerinin pulmoner arterial hipertansiyon (PAH) tedavisinde de kullanılabileceği bildirilmiştir. Bilindiği üzere PAH, ortalama pulmoner arter basıncının (mPAP) sürekli olarak yükseldiği (≥ 25 mmHg) ve pulmoner kapiller kama basıncının (≤ 15 mmHg) olduğu bir damar hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda PAH hastalarında artış PDE5 ekspresyonu belirlenmiştir (Hassoun, 2021). PAH tedavisinde PDE5 inhibitörlerinden sildenafil, vardenafil ve tadalafilin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Company, 2008).

PDE5 inhibitörleri ayrıca iskemi/reperfüzyon hasarının giderilmesinde de kullanılabileceği öne sürülmüştür. Preklinik çalışmalarda, iskemi ve reperfüzyon öncesinde sildenafil ile tedavi edilen tavşanlarda, ATP-duyarlı mitokondriyal potasyum (mito-KATP) kanallarının açılmasıyla mediatörlenen miyokardiyal enfarktüs boyutunun azaldığı gözlemlenmiştir (Ockaili et al., 2002). Bunların dışında PDE5 inhibitörleri kalp hasarı, duchenne ve decker musküler distrofisinde, diyabetli bireylerde oluşan endotel hasarda, kanser hastalarında, yaşlanmaya bağlı bozukluklarda Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda, mesane disfonksiyonunda ve benign prostat hiperplazide ve COVID-19 da incelenmiş ve yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Samidurai et al., 2023).

Bu kadar geniş yelpazedeki patolojik durumlarda etkinliği gösterilen PDE5 inhibitörlerinin osteoporoz üzerindeki etkileri de incelenmiştir.

3.4. PDE4 İnhibitörleri

PDE4 inhibitörleri, PDE4 enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP seviyelerini artıran ve PDE5 inhibitörleri gibi kullanımı yaygın bir ilaç sınıfıdır. PDE4,

cAMP'nin yıkımından sorumlu enzimlerden biridir ve özellikle immün hücreler, beyin, akciğer ve cilt gibi dokularda yüksek oranda bulunur. cAMP, hücre içi sinyal iletiminde önemli bir rol oynar ve hücresel yanıtları düzenler. PDE4 inhibitörleri, bu nedenle birçok inflamatuvar hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, psöriazis, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Porwal et al., 2021).

PDE4 inhibitörlerinin temel etki mekanizması, hücre içi cAMP seviyelerinin yükseltilmesiyle pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamak ve anti-inflamatuvar yanıtı artırmaktır. Bu inhibitörlerin immün yanıtları düzenleyici özellikleri vardır. Rolipram, (4-[3-(siklopentiloksi)-4-metoksifenil]-2-pirolidinon) PDE4'ün iyi karakterize edilmiş bir inhibitörüdür ve geleneksel olarak astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca depresyon ve nöroinflamasyonun tedavisinde de konumlandırılmıştır (Zhu et al., 2001). PDE4 inhibitörlerinin yan etkileri arasında bulantı, baş ağrısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar yer alabilir. Ayrıca, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı anksiyete ve depresyon gibi yan etkiler de gözlemlenmiştir. Bu nedenle, PDE4 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı dikkatli izlenmelidir, ancak inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip oldukları açıktır.

PDE4 inhibitörlerinin kemik yağı ve osteoporozla yakından ilişkisi vardır. Kırık iyileşmesinin kemirgen modellerinde, rolipramın BMP2'nin kemik oluşumu indükleyici etkisini artırdığı gösterilmiştir (Horiuchi et al., 2002). Yetişkin dişi farelerde, 4 hafta boyunca rolipram tedavisi (20 mg/kg) kontrol farelerine kıyasla trabeküler kemik hacmini artırdığı bildirilmiştir (Bonnet et al., 2007). Genç yetişkin farelerde, hem rolipram hem de PTX femur ve spinal kemiklerin yoğunluğunu artırmıştır ve rolipram PTX'ten 10 kat daha güçlü olduğu belirtilmiştir (Kim et al., 2020). Günde iki kez 30 mg/kg rolipram ile tedavi edilen overektomize (OVX) fareleri (oral yolla) 14 gün boyunca OVX kaynaklı kayıptan hem trabeküler hem de kortikal kemikleri önemli ölçüde koruduğu rapor edilmiştir (Porwal et al., 2021).

4. PDE5 İnhibitörleri ve Osteoporoz

PDE5 inhibitörlerinin kemik doku üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için nitrik oksit (NO) kemik doku üzerindeki etkilerinin anlaşılması gerekmektedir. NO, çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynayan ve L-arginin amino asidinden sentezlenen bir gaz moleküldür. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aracılığıyla üretilir ve üç ana izoformu bulunur: endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS). NO, vasküler yataklardaki kan akışını

düzenleyerek damar genişlemesini sağlar ve bu yolla oksijen ve besin maddelerinin dokulara ulaşmasını kolaylaştırır. NO'nun osteoblastlar (kemik yapıcı hücreler) ve osteoklastlar (kemik yıkıcı hücreler) üzerindeki etkisi nedeniyle kemik metabolizmasında önemli bir rolü vardır. NO, kemik dokusunun yeniden şekillenmesine ve kırık iyileşmesine katkıda bulunur (van't Hof & Ralston, 2001).

NO'nun osteoblast aktivitesini artırarak kemik oluşumunu teşvik ettiği, aynı zamanda osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik yıkımını engellediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkilerini esas olarak cGMP (sıklık guanozin monofosfat) yolu ile gerçekleştirir. NO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek hücre içi cGMP seviyelerini artırır. Artan cGMP seviyeleri, protein kinaz G'nin (PKG) aktivasyonuna yol açar. PKG'nin aktive olması, osteoblastların olgunlaşmasını artırırken, osteoklastların kemik yıkımını azaltmasına katkı sağlar (Kim et al., 2021). Böylece NO, kemik mineral yoğunluğunu (BMD) koruyarak osteoporoz gelişimini yavaşlatabilir. Bununla birlikte, NO aynı zamanda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine yol açabilir ve bu da oksidatif strese neden olabilir, bu yüzden NO'nun dengeli seviyelerde tutulması önemlidir (Alp et al., 2017).

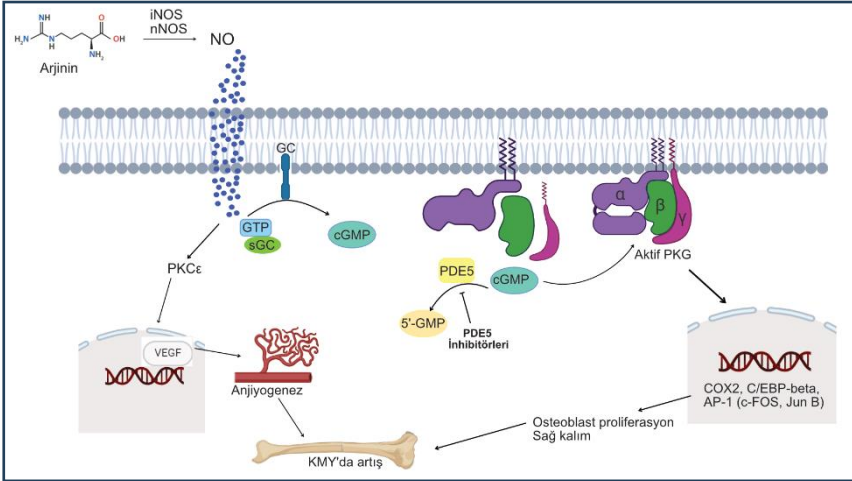
Fosfodiesteraz-5 (PDE5) enzimleri, cGMP'yi spesifik olarak yıkarak bu molekülün hücre içindeki seviyelerini düşürür ve NO aracılığıyla gerçekleştirilen sinyalleme süreçlerini sonlandırır. PDE5 inhibitörleri ise bu enzimlerin aktivitesini engelleyerek cGMP seviyelerini artırır. Bu da NO sinyal yolunun süresini uzatarak daha fazla damar genişlemesi ve osteoblast aktivasyonu sağlayabilir (Alp et al., 2017).

PDE5 inhibitörlerinin osteoporoz üzerindeki etkileri özellikle NO/cGMP/PKG yolu üzerinden gerçekleşir (Kim et al., 2021). Östrojen eksikliği ile indüklenen osteoporoz deney hayvanı modelinde tadalafil, vardenafil ve udenafilin kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, osteoklast aktivitesini azaltarak kemik rezorpsiyonunu engellediği ve kemik dokusunda anjiyogenezi (yeni damar oluşumu) desteklediği saptanmıştır (Alp et al., 2017). Aynı çalışmada bu inhibitörlerin kemik yıkım belirteçleri olan pridinolin, deoksipridinolin, tip I kollajenin plazma karboksi terminal propeptidi ve karboksi terminal telopeptit fragment seviyelerini azaltarak osteoporoz gelişimini yavaşlattığı gözlemlenmiştir (Alp et al., 2017).

Zaprinast ve avanafil gibi PDE5 inhibitörlerinin, glukokortikoid kaynaklı osteoporoz oluşturulmuş deney hayvanı çalışmasında kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, epifizyal kemik genişliğini desteklediği ve kemik iliğinde anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir (Huyut et al., 2018). Ayrıca, kemik yıkımına işaret eden

deoksipiridinolin ve piridinolin gibi biyokimyasal belirteçlerde azalma sağladıkları saptanmıştır. Bu inhibitörlerin etkileri, cGMP seviyelerini koruyarak kemik dokusundaki kan akışını artırmaları ve böylece kemik iyileşmesini desteklemeleri ile ilişkilidir (Huyut et al., 2018).

Yapılan deney hayvanı çalışmalarında PDE5 inhibitörlerinin kemik üzerindeki etkileri, osteoanabolik ve anjiyogenik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu inhibitörler, NO üzerinden sGC'yi (soluble guanylate cyclase) aktive ederek cGMP üretimini artırır. Bu süreç, PKG aktivasyonu ile sonuçlanır ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu uyarır. Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumunu tetikleyerek osteoblast proliferasyonunu ve sağ kalımını artırmaktadır. PDE5 inhibitörleri, cGMP'nin yıkımını önleyerek bu sürecin devam etmesine katkı sağlar ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) artmasına yol açabileceği öner sürülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. Nitrik Oksit (NO) Aracılı cGMP-PKG Sinyal Yolağı ve PDE5 İnhibitörlerinin Anjiyogenez ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi. NO (Nitrik Oksit), GC (Guanylat Siklaz), GTP (Guanozin Trifosfat), cGMP (Siklik Guanozin Monofosfat), sGC (Soluble Guanylate Cyclase), PKG (Protein Kinaz G), PDE5 (Fosfodiesteraz Tip 5), VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu), COX2 (Siklooksijenaz 2), C/EBP-beta (CCAAT/Enhancer Binding Protein beta), AP-1 (Activator Protein 1 - c-FOS, Jun B).

Sildenafil, sıçan ve fare modellerinde kırık iyileşmesini desteklediği rapor edilmiştir (Bereket et al., 2018; Dincel et al., 2018; Histing et al., 2011; Togral et al., 2015). Uzun kemiklerin yanı sıra, sildenafil aynı zamanda mandibular kemik kırığının iyileşmesini de hızlandırır ve yeni oluşan kemikte BMP-2 ve tip 1 kollajen ekspresyonunu artırdığı da bildirilmiştir (Cakir-Ozkan et al., 2016). Bununla birlikte, bu çalışmalarda sildenafilin anjiyogenik artışının kırık iyileşmesine neden olduğuna dair bir çalışma yapılmamıştır.

Tadalafil, PDE5 üzerinde en uzun inhibitör etkiye sahip ilaç olarak bilinir ve ED tedavisinin yanı sıra pediatrik pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılır. İlacın bu kullanımı nedeniyle büyüme sırasında iskelet üzerindeki etkileri test edilmiştir. Büyüyen sıçanlarda, tadalafilin üç hafta boyunca 10 mg/kg'ya kadar oral dozlarla uygulanması büyüme plak yapısı, trabeküler ve kortikal kemik yapısı ve uzun kemiklerin büyümesi üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır (Wang et al., 2018). Başka bir çalışmada ise C57BL/6 farelerinde tadalafil (2 mg/kg) ve vardenafil (10 mg/kg) altı hafta süren tedavi kemik oluşturu ve kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkiler göstermiştir (Kim et al., 2020).

Sonuç olarak hem PDE4 inhibitörlerinin hem de PDE5 inhibitörlerinin kemik üzerinde anabolik etki oluşturabileceği ve KMY'lu artırabileceği söylenebilir. Ancak elbette bu sonuca tam anlamı ile varılması kanıta dayalı randomize kontrollü çalışmalar yapılması şarttır. Ayrıca unutulmamalıdır ki cAMP ve cGMP çok geniş bir etki alanına sahip ikincil habercilerdir ve bu habercilerin yarılanma ömürlerinin inhibitörlerle kronik olarak uzatılması farklı biyokimyasal ve fizyolojik patolojilere yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Alp, H. H., Huyut, Z., Yildirim, S., Başbugan, Y., Ediz, L., & Şekeroğlu, M. R. (2017). The effect of PDE5 inhibitors on bone and oxidative damage in ovariectomy-induced osteoporosis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 242(10), 1051-1061. <https://doi.org/10.1177/1535370217703352>
- Amarnath, S. S., Kumar, V., & Das, S. L. (2023). Classification of Osteoporosis. *Indian J Orthop*, 57(Suppl 1), 49-54. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01058-3>
- Anam, A. K., & Insogna, K. (2021). Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am*, 105(6), 1117-1134. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.05.016>
- Bartl, R., Bartl, C., Bartl, R., & Bartl, C. (2017). Modelling and remodelling of bone. *Bone disorders: biology, diagnosis, prevention, therapy*, 21-30.
- Benedetti, M. G., Furlini, G., Zati, A., & Letizia Mauro, G. (2018). The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int*, 2018, 4840531. <https://doi.org/10.1155/2018/4840531>
- Bereket, C., Sener, I., Cakir-Ozkan, N., Onger, M. E., & Polat, A. V. (2018). Beneficial Therapeutic Effects of Sildenafil on Bone Healing in Animals Treated with Bisphosphonate. *Niger J Clin Pract*, 21(2), 217-224. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_172_16
- Bonnet, N., Bernard, P., Beaupied, H., Bizot, J. C., Trovero, F., Courteix, D., & Benhamou, C. L. (2007). Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221(1), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.02.005>
- Brown, J. P. (2021). Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 36(3), 544-552. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.301>
- Cakir-Ozkan, N., Bereket, C., Sener, I., Alici, O., Kabak, Y. B., & Onger, M. E. (2016). Therapeutic Effects of Sildenafil on Experimental Mandibular Fractures. *J Craniofac Surg*, 27(3), 615-620. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002527>
- Calamera, G., Moltzau, L. R., Levy, F. O., & Andressen, K. W. (2022). Phosphodiesterases and Compartmentation of cAMP and cGMP Signaling in Regulation of Cardiac Contractility in Normal and Failing Hearts. *Int J Mol Sci*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/ijms23042145>
- Chen, T., Wang, Y., Hao, Z., Hu, Y., & Li, J. (2021). Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol*, 192, 114669. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114669>
- Choi, E., & Park, Y. (2016). The Association between the Consumption of Fish/Shellfish and the Risk of Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women Aged 50 Years or Older. *Nutrients*, 8(3), 113. <https://doi.org/10.3390/nu8030113>

- Company, E. L. a. (2008). *Tadalafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00125918>
- Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbini, C. A., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A. (2016). Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 375(16), 1532-1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>
- Crandall, C. J., Newberry, S. J., Diamant, A., Lim, Y. W., Gellad, W. F., Booth, M. J., Motala, A., & Shekelle, P. G. (2014). Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*, 161(10), 711-723. <https://doi.org/10.7326/M14-0317>
- de França, N. A., Camargo, M. B., Lazaretti-Castro, M., Peters, B. S., & Martini, L. A. (2016). Dietary patterns and bone mineral density in Brazilian postmenopausal women with osteoporosis: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*, 70(1), 85-90. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.27>
- Dincel, Y. M., Alagoz, E., Arikan, Y., Caglar, A. K., Dogru, S. C., Ortes, F., & Arslan, Y. Z. (2018). Biomechanical, histological, and radiological effects of different phosphodiesterase inhibitors on femoral fracture healing in rats. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 26(2), 2309499018777885. <https://doi.org/10.1177/2309499018777885>
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. d. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed research international*, 2015(1), 421746.
- Frassetto, L., Banerjee, T., Powe, N., & Sebastian, A. (2018). Acid Balance, Dietary Acid Load, and Bone Effects-A Controversial Subject. *Nutrients*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/nu10040517>
- Giorgi, M., Pellegrini, M., & Massimi, M. (2024). Role of Phosphodiesterases in Biology and Pathology 2.0. *Int J Mol Sci*, 25(10). <https://doi.org/10.3390/ijms25105339>
- Gosset, A., Pouilles, J. M., & Tremollieres, F. (2021). Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 35(6), 101551. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101551>
- Gregson, C. L., Armstrong, D. J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N. J. L., Harvey, N., Kanis, J., Leyland, S., Low, R., McCloskey, E., Moss, K., Parker, J., Paskins, Z., Poole, K., Reid, D. M., Stone, M., Thomson, J., Vine, N., & Compston, J. (2022). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>
- Hassoun, P. M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 385(25), 2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2000348>

- Henriksen, K., & Karsdal, M. A. (2024). Chapter 1 - Type I collagen. In M. A. Karsdal (Ed.), *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin (Third Edition)* (pp. 1-11). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15617-5.00047-0>
- Histing, T., Marciniak, K., Scheuer, C., Garcia, P., Holstein, J. H., Klein, M., Matthys, R., Pohlemann, T., & Menger, M. D. (2011). Sildenafil accelerates fracture healing in mice. *J Orthop Res*, 29(6), 867-873. <https://doi.org/10.1002/jor.21324>
- Horiuchi, H., Saito, N., Kinoshita, T., Wakabayashi, S., Yotsumoto, N., & Takaoka, K. (2002). Effect of phosphodiesterase inhibitor-4, rolipram, on new bone formations by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Bone*, 30(4), 589-593. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00681-6](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00681-6)
- Huyut, Z., Bakan, N., Yıldırım, S., & Alp, H. H. (2018). Effects of the Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors, Avanafil and Zaprinas, on Bone Remodeling and Oxidative Damage in a Rat Model of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Med Sci Monit Basic Res*, 24, 47-58. <https://doi.org/10.12659/msmbr.908504>
- Ishimi, Y. (2015). Osteoporosis and Lifestyle. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 61 Suppl, S139-141. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.S139>
- Jähn, K., & Bonewald, L. F. (2012). Chapter 1 - Bone Cell Biology: Osteoclasts, Osteoblasts, Osteocytes. In F. H. Glorieux, J. M. Pettifor, & H. Jüppner (Eds.), *Pediatric Bone (Second Edition)* (pp. 1-8). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382040-2.10001-2>
- Jain, R. K., & Vokes, T. (2017). Dual-energy X-ray Absorptiometry. *J Clin Densitom*, 20(3), 291-303. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.014>
- Kattimani, V. S., Kondaka, S., & Lingamaneni, K. P. (2016). Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone and Tissue Regeneration Insights*, 7, BTRI.S36138. <https://doi.org/10.4137/btri.S36138>
- Kim, S. M., Taneja, C., Perez-Pena, H., Ryu, V., Gumerova, A., Li, W., Ahmad, N., Zhu, L. L., Liu, P., Mathew, M., Korkmaz, F., Gera, S., Sant, D., Hadelia, E., Ievleva, K., Kuo, T. C., Miyashita, H., Liu, L., Tourkova, I.,...Zaidi, M. (2020). Repurposing erectile dysfunction drugs tadalafil and vardenafil to increase bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(25), 14386-14394. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000950117>
- Kim, S. M., Yuen, T., Iqbal, J., Rubin, M. R., & Zaidi, M. (2021). The NO-cGMP-PKG pathway in skeletal remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 1487(1), 21-30. <https://doi.org/10.1111/nyas.14486>
- Kobayakawa, T., Miyazaki, A., Saito, M., Suzuki, T., Takahashi, J., & Nakamura, Y. (2021). Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*, 11(1), 11801. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91248-6>

- Langdahl, B. L., Hofbauer, L. C., & Forfar, J. C. (2021). Cardiovascular Safety and Sclerostin Inhibition. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(7), 1845-1853. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab193>
- Lin, C. S., Xin, Z. C., Lin, G., & Lue, T. F. (2003). Phosphodiesterases as therapeutic targets. *Urology*, 61(4), 685-691. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02439-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02439-1)
- Lips, P., & van Schoor, N. M. (2011). The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(4), 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.002>
- Maini, M., Brignoli, E., Felicetti, G., & Bozzi, M. (1996). [Correlation between risk factors and bone mass in pre- and postmenopause. Epidemiologic study on osteoporosis (Part one)]. *Minerva Med*, 87(9), 385-399. (Correlazioni fra fattori di rischio e massa ossea in periodo pre- e post-menopausale. Studio epidemiologico sull'osteoporosi (Parte prima).)
- Matikainen, N., Pekkarinen, T., Ryhanen, E. M., & Schalin-Jantti, C. (2021). Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 50(4), 575-590. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.005>
- Maurice, D. H., Ke, H., Ahmad, F., Wang, Y., Chung, J., & Manganiello, V. C. (2014). Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov*, 13(4), 290-314. <https://doi.org/10.1038/nrd4228>
- McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2011). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. *PhiladelphiaPA: Saunders*.
- Munoz-Garach, A., Garcia-Fontana, B., & Munoz-Torres, M. (2020). Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12071986>
- Ockaili, R., Salloum, F., Hawkins, J., & Kukreja, R. C. (2002). Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(3), H1263-1269. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00324.2002>
- Porwal, K., Pal, S., Bhagwati, S., Siddiqi, M. I., & Chattopadhyay, N. (2021). Therapeutic potential of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of osteoporosis: Scopes for therapeutic repurposing and discovery of new oral osteoanabolic drugs. *Eur J Pharmacol*, 899, 174015. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174015>
- Pouresmaeili, F., Kamalidehghan, B., Kamarehei, M., & Goh, Y. M. (2018). A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*, 14, 2029-2049. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S138000>
- Rizzoli, R., Bischoff-Ferrari, H., Dawson-Hughes, B., & Weaver, C. (2014). Nutrition and bone health in women after the menopause. *Womens Health (Lond)*, 10(6), 599-608. <https://doi.org/10.2217/whe.14.40>

- Sambrook, P. (2010). 5 - Bone Structure and Function In Normal And Disease States In P. Sambrook, L. Schrieber, T. Taylor, & A. M. Ellis (Eds.), *The Musculoskeletal System (Second Edition)* (pp. 61-76). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3377-3.00005-6>
- Samidurai, A., Xi, L., Das, A., & Kukreja, R. C. (2023). Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 63, 585-615. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-040122-034745>
- Suva, L. J., & Friedman, P. A. (2020). PTH and PTHrP Actions on Bone. *Handb Exp Pharmacol*, 262, 27-45. https://doi.org/10.1007/164_2020_362
- Thomas, T. N. (1997). Lifestyle risk factors for osteoporosis. *Medsurg Nurs*, 6(5), 275-277, 287.
- Togral, G., Arikan, M., Korkusuz, P., Hesar, R. H., & Eksioglu, M. F. (2015). Positive effect of tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on fracture healing in rat femur. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*, 26(3), 137-144. <https://doi.org/10.5606/ehc.2015.29>
- van't Hof, R. J., & Ralston, S. H. (2001). Nitric oxide and bone. *Immunology*, 103(3), 255-261. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2001.01261.x>
- Wang, L., Jia, H., Tower, R. J., Levine, M. A., & Qin, L. (2018). Analysis of short-term treatment with the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on long bone development in young rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 315(4), E446-E453. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00130.2018>
- Zaman, M. U., & Fatima, N. (2024). Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) in the Management of Osteoporosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 34(6), 633-635. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2024.06.633>
- Zhu, J., Mix, E., & Winblad, B. (2001). The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system. *CNS Drug Rev*, 7(4), 387-398. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00206.x>



BÖLÜM 37

Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florür

Ayşegül Karahan¹ & Burak Buldur²

¹ Arş. Gör. Dt., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0009-0006-0669-1692

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0000-0003-4764-819X

1. GİRİŞ

Gümüş diamin florür, 1970'lerden beri terapötik ajan olarak kabul edilmektedir (Yamaga, 1972). Gümüş diamin florür (GDF), florür ve gümüş iyonları içeren; alkali yapıda, şeffaf ve topikal yolla uygulanabilen bir çözeltidir. Florürün bilinen remineralize edici etkisini gümüşün antibakteriyel özelliği ile birleştirilerek, aktif çürük lezyonlarının stabilizasyonunda popüleritesi artan bir ajan hâline gelmiştir (Ballikaya & Çehreli, 2020).

Gümüş diamin florür (SDF), çürük lezyonlarının yönetimi için umut verici bir tedavi ajanıdır, özellikle genç çocuklar ve özel bakım ihtiyaçları olan hastalarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır (May Lei Mei, Li, Chu, Lo, & Samaranayake, 2013). 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) yayınladığı çocuklar için esansiyel ilaçlar listesinde GDF çürük durdurucu ilaç olarak kabul edilmiştir (Zeynep & Akyıldız, n.d.).

SDF, bakterilerin dokular üzerindeki etkisini değiştirip, mineralizasyonu artırarak çürüme ile başa çıkmak amacıyla kullanılabilecek araçlardan biridir. Birçok sistematik inceleme, SDF'nin süt dişlerinde çürümenin durdurulması, yeni kök çürük lezyonlarının durdurulması ve önlenmesi için etkili olduğunu doğrulamaktadır (Crystal & Niederman, 2019).

GDF (Ag(NH₃)₂F); gümüş (254,709 ppm) ve florür (44,860 ppm) iyonlarından oluşan alkali topikal florür çözeltisidir (Horst, Ellenikiotis, & Milgrom, 2016). Yaklaşık %25 gümüş, %8 amonyak ve %5 florür içerir (Wright & White, 2017). pH değeri 10 ila 13 arasındadır ve daha basit uygulama amacıyla berrak veya renkli mavi sıvı (Advantage Arrest) olarak mevcuttur (Horst et al., 2016). Amonyak, GDF'nin oksidatif potansiyelinde azalmaya sebep olmaktadır ve stabilitesini arttırmaktadır. GDF'nin stabilitesi, çürüklerin ilerlemesini durdurmak için çok önemlidir. Deiyonize su, sıvı baz görevi görmektedir (May L Mei, Lo, & Chu, 2018).

GDF içerisindeki gümüş (Ag) iyonları, *Streptococcus mutans*'ın büyümesini engellemekte ve dental plaktaki *S. mutans*'ın metabolik aktivitesini azaltır (Puwanawiroj, Trairatvorakul, Dasanayake, & Auychai, 2018). Gümüş ve flor iyonlarının sinerjistik etkileri ile çürük sürecinin durdurulabileceği ve yeni lezyon oluşumunun önlenebileceği öne sürülmüştür (Rosenblatt, Stamford, & Niederman, 2009). Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği (The American Academy of Pediatric Dentistry, AAPD), özel sağlık bakım ihtiyacı olan çocuklar dahil olmak üzere çocuk ve ergenlerde çürük yönetimi için GDF kullanımını önermektedir (Crystal et al., 2017).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gümüş Diamin Florürün Tarihçesi

Diş hekimliği alanında gümüş bileşiklerinin kullanımı, MS 659 yılında Çin'de başlamıştır.

Geçmişte, enfekte olmuş ve çürümüş dentin restoratif tedavi sırasında Howe'nin çözeltisi veya amonyaklı gümüş nitrat kullanılarak sterilize edilirdi. Bu çözelti ayrıca etkilenmiş dentine nüfuz edebilir ve onu gümüş partiküllerle doldurarak, dolaylı bir pulpa kaplama ajanı olarak kullanımını genişletirdi.

Japonya'da Dr. Nishino ve Dr. Yamaga, çürüğün durdurulması için amonyaklı gümüş florürün uygulanmasının öncüleriydi (Nishino, Yoshida, Sobue, Kato, & Nishida, 1969). Bu, ilk SDF ürünü olan Saforide'nin (Bee Brand Medico Dental Co, Ltd) onaylanmasını sağlamıştır.

2002 yılından bu yana (Chu, Lo, & Lin, 2002), GDF'nin etkinliği üzerine birçok klinik çalışma, çürüğün durdurulmasında etkili bir madde olarak etkisini kanıtlamıştır. 2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi, GDF'yi yetişkinlerde dentin duyarsızlaştırma ürünü olarak onaylamıştır. 2017 yılında Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi, Özel Sağlık Sorunları Olan Çocuklar Dahil Çocuklar ve Ergenlerde Diş Çürüğü Yönetiminde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı İçin Kılavuzlar'ı yayınlamıştır (Crystal et al., 2017).

SDF'nin Japonya'da çürük yönetimi için geliştirilmesinden bu yana, Çin, Avustralya, Brezilya ve Meksika dahil olmak üzere diğer ülkelerde de kullanılmıştır (Burgess & Vaghela, 2018).

GDF kullanımı, çocuklarda çürüğün durdurulması için Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD) tarafından önerilmekte ve geniş çaplı bir çürük yönetimi programının parçası olarak kabul edilmektedir (Yeung & Argáez, 2018). Dünya Sağlık Örgütü (2017), erken çocukluk çürüğünün durdurulması için GDF kullanımını tavsiye etmektedir. Bu kullanımın artışı sonucunda, GDF çürüğün önlenmesi ve durdurulması için bir rekabetçi olarak görülmekte ve kanıt tabanı hem miktar hem de kalite açısından artmaktadır (Timms, Sumner, Deery, & Rogers, 2020).

2.2. Gümüş Diamin Florürün Ticari Formları

Gümüş diamin florür solüsyonu piyasada %12, %38, %30 gibi çeşitli konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sıklıkla %38'lik şekli kullanılmaktadır (Gao et al., 2016). Bunlar arasında, Riva Star hem gümüş diamin florür hem de potasyum iyodür (SDF + KI) içeren ticari olarak bulunabilen tek üründür. Fakat 13 gibi

yüksek bir pH'sı olduğu için, yumuşak dokunun kimyasal olarak yanmasını önlemek amacıyla dişeti bariyeri ya da rubber dam kullanılması gerekmektedir. Bir şişe GDF 250 damlalık kullanım sağlamaktadır ve her damla 5 diş yüzeyine uygulanabilmektedir (Natarajan, 2022).

2.3. Gümüş Diamin Florürün Etki Mekanizmaları

2018 yılında Zhao ve ark. (Zhao et al., 2018)'nın yaptığı derlemede GDF'nin etki mekanizması 4 ana başlık altında incelenmiştir:

- Çürük lezyonlarını durdurma ve çürüğü engelleme etkisi
- Antibakteriyel etkisi
- Mine ve dentin demineralizasyonunu önlemesi ve remineralizasyonu artırması
- Kollajenaz enziminin inhibe olması ile kollajen matriks yıkımının engellenmesi

Çürük lezyonlarını durdurma ve çürüğü önleme etkisi: Gümüş diamin florürün çürük önleyici etkisinin, öncelikle karyojenik bakteriler üzerindeki antibakteriyel özelliklerinden kaynaklandığı, bununla beraber dişin mineral yapıları üzerinde remineralizasyonun sağlanması ve organik matrisin bozunmasını önlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zhao et al., 2018).

2009'da yapılan bir çalışmada, GDF'nin çürüğü durdurma ve önlemede %96 başarı sağladığı gösterilmiştir. %5 NaF vernik kullanımı, %55,7 başarı yüzdesine sahip olduğu gösterilmiştir (Rosenblatt et al., 2009). 2016'da yayınlanan bir meta-analizde, GDF'nin çeşitli uygulama protokollerinde (1 uygulama, yıllık ve iki yılda bir) çürük durdurma etkinliği incelenmiştir. 6-30 ay takip edilen süt dişlerinde, GDF'nin çürük durdurma yüzdesi %81 olarak rapor edilmiştir (Gao et al., 2016). GDF'nin anterior dişlerde posterior dişlerden çok daha yüksek çürük durdurma oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (Crystal & Niederman, 2019).

GDF'nin çürük durdurma üzerindeki etkisini incelemişler ve senede 2 defa GDF uygulanmasının, senede 1 defa GDF uygulamasına kıyasla çürüğü durdurmada daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Senede 3 defa GDF uygulamanın ise çürüğü durdurmada çok daha etkili olduğu belirtilmiştir (Gao et al., 2016).

Yüksek kaliteli klinik deneylerdeki sonuçlar diş çürüklerinin tedavisi için %38 gümüş diamin florüre (GDF) olan ilginin yeniden ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yakın tarihli bir meta-analizde GDF sayesinde çürüğün durdurulabildiği sonucuna varılmıştır (Chibinski et al., 2017).

GDF'nin çürük lezyonlarının engellenmesindeki engelleyici etkilerini kanıtlayan ilk klinik araştırmalardan birinde 6-8 yaşları arasındaki 25 çocuğun daimi alt birinci molar dişlerine 1 hafta boyunca GDF uygulanmış, 9 ay sonra tedavi edilen taraftaki dişlerinin %24'ünde yeni lezyon gelişirken tedavi edilmeyen taraftaki dişlerin %88'inde yeni lezyon geliştiği görülmüştür (Sato & Sailo, 1970). 30 yıllık dönemde az sayıda çalışma yapıldıktan sonra iyi tasarlanmış deneysel çalışmalarda GDF'nin diş çürüğü tedavisi üzerindeki etkinliğini değerlendirmeye odaklanılmıştır (Llodra et al., 2005). Bu tür deneysel çalışmalardan birinde küçük çocuklarda diş çürüğü durdurulmasına yönelik GDF'nin etkinliği ile yeni çürük lezyonu oluşumu değerlendirilmiş ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında GDF uygulanan hastalarda daha az yeni çürük lezyonu olduğu bildirilmiştir (Chu et al., 2002).

Diş çürüklerinin kontrolünde etkili stratejilerinden biri olan %38'lik GDF solüsyonu özellikle çocuklarda dentin ve minenin demineralizasyonunu azaltabilir, karyojenik bakterilerin büyümesini ve demineralize dentinde kollajenin parçalanmasını önler (May L Mei, Ito, et al., 2013).

Çürüğü durdurmak için uygulama sayısı ve sıklığı konusunda fikir birliği yoktur. Çocuklarda kullanım şekline ilişkin kanıta dayalı kılavuzlar geliştirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir (Gao et al., 2016).

Gümüş Diamin Florürün Antibakteriyel Etkisi : Gümüş, mikroorganizmaların (bakteriler, protozoalar, mantarlar ve virüsler) hücre membranı, organelleri ve çekirdeği, hücre metabolizması ve çoğalması üzerinde etkilidir (Lansdown, 2006; Wu, Suryanarayanan, Van Ooij, & Oerther, 2007). Çalışmalar gümüşün DNA ve proteinlerin sülfidril grupları ile etkileşime girdiğini, hidrojen bağlarına etki ettiğini, solunum fonksiyonlarını inhibe ettiğini, DNA sarmalını çözdüğünü, hücre duvar sentezini bozduğunu ve hücre bölünmesine etki ettiğini göstermektedir (Lansdown, 2006; Oppermann & Johansen, 1980). Bu etkiler bakterilerin ölmesine neden olurken mikrobiyal dental plak oluşmasına da engel olmaktadır (Wu et al., 2007). Bu çeşitli etkilerin temel mekanizması gümüş ve tiyol grupları arasındaki reaksiyona bağlanmaktadır (Russell & Hugo, 1994).



Bu reaksiyonda; A/N amino asitleri (A) veya nükleik asitleri (N), SH tiyol gruplarını, Ag gümüşü ve X ise diamin florür gibi bir anyonu temsil eder. Bu reaksiyon çürük yüzeyine gümüş diamin florür uygulamasından sonra bakterileri nasıl öldürdüğünü ve biyofilm oluşumunu önlemesiyle birlikte çürüğü nasıl durdurduğunu ortaya koymaktadır (Rosenblatt et al., 2009).

GDF solüsyonunun antibakteriyel özelliğinden sorumlu olan gümüş bileşiklerinin etkisi üzerine önerilen bir başka teori de Zombi Teorisi'dir. Gümüş tarafından öldürülen bakterilerin biyosidal aktivite gösterdiğini ve kalan canlı bakterileri etkili bir şekilde öldürdüğünü belirtmektedir. Metal kaynaklı biyosidal etki, ölü bakterilerin doğaları gereği canlı bakterilere karşı öldürücü metalik katyonları serbest bırakan bir rezervuar görevi gördüğü zaman meydana gelmektedir (Natarajan, 2022).

Remineralizasyonu Arttırması Demineralizasyonu İnhibe Etmesi : Gümüş ve flor iyonları mine içerisinde 25 mikron, dentin içerisine 50-200 mikron nüfuz edebilmektedir. Florür remineralizasyonu desteklerken; gümüş daha çok antimikrobiyal etkinliğinde rol oynamaktadır. GDF yaklaşık 150 mikron derinliğindeki çürüğü durdurmaktadır (Chu & Lo, 2008a). Tedavi edilen lezyon derinliği azalırken, mine yoğunluğunda artış ve lezyon yüzeyinde sertlik meydana gelmektedir. GDF ile tedavi edilen demineralize dentinin, daha fazla gümüş ve florür depo etmesi sebebiyle, çürük oluşturunca bakterilere karşı sağlıklı dentinden daha dirençli olduğu bildirilmiştir (Chu & Lo, 2008b).

GDF uygulanmış süt dişlerinin mineral yoğunluğu ve elemental analizinin yapıldığı güncel bir çalışmada, GDF uygulanan dişlerde kontrol grubuna göre gümüş iyonlarının yoğun olduğu bölgede mineral yoğunluğunun da arttığını ve biyomineralizasyonu desteklediği ifade edilmiştir (Sulyanto et al., 2021).

Kollajenaz Enziminin İnhibisyonu ile Kollajen Matriks Yıkımının Önlenmesi: Dişte oluşan çürük lezyonu sonucu dentinde bulunan kollajenin bakteriyel kollajenazların etkisi ile bozunabileceği düşünülürken son zamanlarda yapılan çalışmalarda kollajenin matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından bozunabileceği düşüncesi öne sürülmüştür (Chaussain-Miller, Fioretti, Goldberg, & Menashi, 2006). MMP-8 interstisyel kollajen tip I, II ve III'ü degrade eder (May L Mei, Li, Chu, Yiu, & Lo, 2012). Sistein ve katapsinler dentin kollajeninin bozunmasına sebep olan proteolitik enzimlerdir. GDF'nin, enzimatik bozulmada önemli bir rol oynayan matris metaloproteinazlar (MMP'ler), sistein ve katapsin üzerinde inhibe edici bir rolü vardır (Chu, Mei, Lo, Cao, & Li, 2013).

2.4. Gümüş Diamin Florürün Çeşitli Diş Yapıları Üzerindeki Etkileri

Karyojenik Biyofilme Etkisi

GDF, *Streptococcus mutans* ve *Actinomyces naeslundii* gibi karyojenik bakterilerin oluşturduğu biyofilme etki etmektedir. Bakterisidal metal katyonları olan gümüş iyonları, hücrel polisakkaritlerin bakteriyel sentezine müdahale ederek

biyofilm oluşumunu önlemektedir (May Lei Mei et al., 2013). *L. acidophilus* dentin çürük lezyonlarında çok miktarda bulunmaktadır (Zhao et al., 2018). *A. naeslundii* dentin tübüllerine hızla saldırılmaktadır ve kök çürüklerine neden olmaktadır. Çalışmalarda, GDF'nin diş yüzeyindeki *S. mutans*, *A. naeslundii* ve *L. Acidophilus* bulunan ve kök kanallarındaki *E. Faecalis* bulunan karyojenik biyofilm-lerin büyümesini engellediği gösterilmiştir (May Lei Mei et al., 2013; Zhao et al., 2018).

GDF, karyojenik bakterilerin çoğalmasını engellemektedir (Zhao et al., 2018). Mutans streptokoklar için GDF'nin minimum inhibitör konsantrasyonu ve minimum bakterisidal konsantrasyonu, gümüş amonyum nitrat ve sodyum florürden daha düşüktür; bu da GDF'nin bakteri çoğalmasını engellemede gümüş amonyum nitrat ve sodyum florüre kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir (May L Mei, Chu, Low, Che, & Lo, 2013). Yapılan bir çalışmada, GDF uygulamasından sonra tükürükteki mutans streptokok seviyesi 24 saat içinde yaklaşık %95 azalmıştır. 30 gün sonra yaklaşık %99,95'lik en yüksek seviyede azalma gözlenmiştir. Bunun sebebinin diş yüzeyinin sertliğinin artması ve/veya bakterilerin yapışmasının engellenmesi olabileceği düşünülmektedir. 90 gün sonra tükürükte önemli bir artış gözlenmiştir, fakat yine de başlangıç değerinden daha az olduğu belirtilmiştir (Garrastazu et al., 2020).

Mine Üzerine Etkisi

GDF mine yüzeyine uygulandığı zaman gümüş fosfat oluşturmak üzere hidroksiapatit ile tepkimeye girer ve bir flor rezervuarı görevi gören kalsiyum florür ve remineralizasyona yardımcı fosfat iyonları oluşmaktadır (Ten Cate, Damen, & Buijs, 1998). 2018'de yapılan bir çalışmada, mine lezyonları üzerine GDF+NaF, yalnızca GDF ve yalnızca NaF uygulanmasının mine yüzeyi ve lezyon derinlikleri üzerine etkisini incelemişlerdir (Yu et al., 2018). GDF+NaF uygulanan grupta kristallerin daha yoğun, sağlam ve arasındaki boşlukların daha az olduğu tespit edilmiştir. 2020 yılında in vitro bir çalışmada; %12, %16 ve %30 konsantrasyonlarındaki GDF'nin süt dişlerinde kavite oluşmamış minede çürük lezyonlarının derinliğini benzer oranlarda azalttığı ifade edilmiştir (Romão, Fernández, & Melo, 2020).

Dentin Üzerine Etkisi

GDF ile tedavi edilen dişlerin ve kontrol grubundaki dişlerin dentin yüzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GDF ile tedavi edilen dişlerin dentin yüzeylerinde daha fazla miktarda bozulmamış kollajen kaldığı bulunmuştur (May L

Mei, Chu, et al., 2013). GDF ile tedavi edilen dentin, kontrol grubu dişlerin dentinine kıyasla, kolajen indirgenmesinin bir sonucu olarak, önemli oranda daha az hidroksiprolin salınımı göstermektedir (May L Mei, Ito, et al., 2013).

GDF uygulanmasından sonra ışık ile polimerizasyonun dentin sertliğini arttıracakı düşünülmüştür. 2021 yılında ex-vivo bir çalışmada, süt keser dişlerinde dentin çürük lezyonlarının üzerine GDF uygulanmasının ardından LED ışık cihazları ile 40 saniye ışık uygulanmasının dentin sertliğini anlamlı derecede arttırdığını, ayrıca GDF sonrası ışık uygulamasının GDF'nin etkilenmiş ve sağlam dentin tabakalarına penetrasyonunu azalttığı ve enfekte dentin tabakasında daha çok gümüş iyonu çökmesini sağladığı gösterilmiştir (Toopchi, Bakhurji, Loo, & Hassan, 2021).

Ancak Lau ve ark.'nın in vitro çalışmasında, süt molar dişlerinde demineralize dentin üzerine uygulanan GDF'nin ışık ile sertleştirilmesinin gümüş iyonlarının penetrasyon derinliğini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada dentin yüzeyi üzerinde lazer ablasyon ile smear tabakasını azaltan yüzey hazırlığı yapılmasının gümüş penetrasyon derinliğini arttırdığı ifade edilmiştir (Lau et al., 2021).

Pulpa üzerine etkisi

GDF remineralize edici ve antimikrobiyal etkinliği sayesinde uygulandığı dişte tersiyer dentin oluşumunu sağlar. GDF'nin yan etkileri arasında pulpaya çok yakın çürük lezyonlarına uygulandığı zaman pulpa iritasyonu görülebilmektedir fakat bu konuda daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç vardır (Korwar, Sharma, Logani, & Shah, 2015).

Li ve ark., sağlam mine yüzeyi olan ve farklı derinlikte çürük lezyonları bulunan süt dişlerinde gümüş iyonlarının penetrasyon ve çökme oranlarını incelemişlerdir. Sağlam mineden gümüş iyonlarının penetre olmadığı, minede ve dentinde demineralizasyon arttıkça gümüş partiküllerin pelikül, mine rodları, rod kıvrımları ve dentin tübüllerini kullanarak daha derine penetre olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çok derin çürüklü lezyonlarda pulpada gümüş partiküllerine rastlandığı gösterilmiş, buna bağlı olarak, gümüşün penetrasyon oranının demineralizasyon oranı ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (Y. Li et al., 2019).

GDF'nin ekspozit pulpa üzerine uygulanması sonucunda ortaya çıkan değişikliklerin incelendiği bir hayvan çalışmasında, 3. ve 7. günler sonunda pulpada parsiyel nekroz, süpüratif inflamasyon ve yuvarlak hücre infiltrasyonu görüldüğü ve 30. günde parsiyel nekrozun tam nekroza dönüştüğü gösterilmiştir (Hosoya,

Aritomi, & Goto, 1990). %38'lik GDF ekspozit pulpa üzerine herhangi bir koruyucu etki göstermemiştir. Fancher ve ark., pulpal dokuların GDF'ye doğrudan temasının, pulpa dokuları için sitotoksik olduğunu belirtmişlerdir (Fancher, Fournier, Townsend, & Lallier, 2019).

2.5. Gümüş Diamin Florür Kullanım Endikasyon ve Kontrendikasyonları

Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği (The American Academy of Pediatric Dentistry, AAPD)'nin Gümüş Diamin Florür uygulama rehberlerine göre, GDF endikasyonları ve kontrendikasyonları aşağıda belirtilmektedir (Crystal et al., 2017).

Endikasyonlar

1. Yüksek çürük riski taşıyan fazla sayıda randevu gerektirecek lezyonlu hastalar
2. Ön ve arka süt dişlerinde dentine uzanan tedavi edilebilir çürük lezyonu olan hastalar
3. Klinik olarak pulpal tutulum göstermeyen aktif çürüklü lezyonlar
4. Genel anesteziye diş tedavisi yapılması gereken davranış problemi olan hastalar
5. Diş tedavisi hizmetlerine sınırlı erişimi olan ya da tedavi alamayan hastalar
6. GDF'nin uygulanabilmesi için bir mikro fırça ile ulaşılabilecek konumda çürük lezyonu bulunan hastalar

Kontrendikasyonlar

1. Tedavi edilecek dişteki çürüğe bağlı spontan veya şiddetli ağrı
2. Klinik ve radyolojik bulgularla doğrulanmış diş pulpasına yakın çürük lezyonu
3. Hasta ya da velisinin GDF'ye bağlı renklenmeyi kabul etmemesi
4. Gümüş alerjisi olan bireyler

2.6. Diş Tedavilerinde Gümüş Diamin Florür Kullanımı

Ana Etki

1. Çürükleri durdurma
2. Diş çürümesini önleme

3. Diş hassasiyetini azaltma

GDF, tedavi sırasında bekleyen çocuklarda EÇÇ (Erken Çocukluk Çürüğü) acil ziyaretlerini minimuma indirmeye yardımcı olur. Bu, GDF'nin süt dişlerindeki çürüğü durdurma etkisini doğrulayan bulgular içerir (Thomas, Magher, Mugayar, Dávila, & Tomar, 2020). Ayrıca, GDF'nin yerli topluluklardaki çocukların süt azı dişlerindeki çürükleri tedavi etmek için pratik ve etkili bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (Roberts-Thomson, Ha, Wooley, Meihubers, & Do, 2019).

GDF solüsyonunun, diğer tedavilere veya plasebolara göre diş çürüğünü yönetme/durdurma konusunda %89 daha etkili olduğu bildirilmiştir. Kanıt durumu yüksek olarak değerlendirilmiştir (Chibinski et al., 2017).

GDF, FDA tarafından diş hassasiyeti tedavisi için onay almış olmakla birlikte, genellikle çürüğün önlenmesi ve cerrahi olmayan tedavisinde kullanılmaktadır. GDF, çürükten korumak için doğrudan sağlam bir diş üzerine ya da durdurmak için çürük lezyon üzerine uygulanabilir (Tan, Lo, Dyson, Luo, & Corbet, 2010; Yee et al., 2009). Ayrıca GDF sağlam mineyi boyamamaktadır.

GDF uygulamasında klinik vaka seçimi ve prosedüre ilişkin farklı protokoller bulunmaktadır (Crystal et al., 2017).

2.6. Dentin Hipersensitivite Tedavisi

Dentin aşırı duyarlılığı, soğuk ve dokunma gibi uyaranlara yanıt olarak açığa çıkan dentin yüzeylerinden kaynaklanır. Yapılan in vitro çalışmalar, GDF'nin uygulandıktan sonra hassasiyete neden olan dentin tübüllerini tıkadığını göstermiştir (Kiesow, Menzel, Lippert, Tanzer, & Milgrom, 2022; Y. Li et al., 2019; Peng et al., 2021).

Aynı zamanda klinik çalışmalar, daimi dişleri aşırı hassasiyete sahip olan yetişkinlerde bir hafta içinde GDF uygulamasının ağrıyı hafiflettiğini göstermiştir (Castillo et al., 2011). Bu gelişmeler ışığında klinisyenler, GDF'nin manipülasyonu likit formuna göre daha kolay olan %38'lik jel formunu hassasiyeti gidermek için geliştirmişlerdir (Kiesow et al., 2022). GDF cam iyonomerlerin bağlanması etkilemediğinden, dişlerde kesim sonrası oluşan post operatif hassasiyeti gidermek için de kullanılabilir (Al-Qahtani, 2021; Zhao et al., 2019).

2.6.2. GDF + MIH

'Molar insizör hipomineralizasyon' (MIH), çocukların yeni süren ilk azı dişlerinin %20 ila %40'ında görülen klinik açıdan zorlayıcı bir durumdur. MIH bulunan azı dişlerini etkili bir şekilde tedavi etme klinik yaklaşımını devrimleştiren

olay, GDF ve yüksek viskoziteli cam iyonomer siman (HVGIC) kullanmak olmuştur (MacLean, 2018).

MIH vakalarında GDF uygulama ipuçları ;

- Aşırı hassasiyetin farkında olmak
- Temizlik ve durulama yaparken dikkatli olmak
- Basınçlı hava yerine 2x2 gazlı bez veya pamuk ruloları kullanarak izole etmek ve kurutmak
- SDF uygularken hassasiyet olabileceğini bilmek
- Duyarlılığı gidermek için ikinci bir uygulamanın gerekebileceğini bilmek (MacLean, 2018)

Grossi ve arkadaşları, MIH etkili birinci daimi azı dişlerde uygulanan 'atravmatik restoratif tedavi' (ART) yöntemi ile yerleştirilen 'cam hibrit restorasyonlarının' süreklilik oranlarını değerlendirdi. MIH ile etkilenen dişlerin restorasyon başarısı, cam hibrit siman ve ART protokolü kullanılarak değerlendirildi. Dişlerin restorasyonunda 'GC cavity conditioner' ve 'Fuji Coat' kullanılan 'Fuji EQUIA Forte' kullanıldı. 12 aylık takip sonrasında restorasyonların başarısı %98 olarak bulundu (Grossi, Cabral, Ribeiro, & Leal, 2018).

Ballıkaya ve ark. (Ballıkaya & Çehreli, 2020)'da hipomineralize molar dişlerde GDF uygulamasının hassasiyeti ve çürük gelişimini önlediğini bildirmişlerdir.

2.6.3. Endodontik Tedavide Kök Kanal Dezenfeksiyonu

%38'lik GDF çözeltisi (Tirupathi, Nirmala, Rajasekhar, & Nuvvula, 2019) kök kanal dezenfeksiyonu için kullanılmıştır. Vinod ve ark.(Law & Messer, 2004) %38 GDF ve %2 klorheksidin solüsyonlarının kök kanallarındaki bakteriyel etkinliklerinin karşılaştırıldıkları çalışmada, *Enterococcus faecalis*'in %38'lik GDF çözeltisine 60 dakika bekletildikten sonra %100 olarak etkisiz hale geldiği gösterilmiştir.

GDF ayrıca kök kanal irrigantı veya kök kanal pansumanı olarak da kullanılabilir (Hiraishi, Yiu, King, Tagami, & Tay, 2010). Laboratuvar bulgularını desteklemek için klinik araştırmalara gereksinim vardır. Ayrıca GDF, kök kanalını boyamaktadır (Ballıkaya & Çehreli, 2020).

2.6.4. Dental Erozyonda GDF Kullanımı

Dental erozyon, bakteriyel bir ilişki olmaksızın, asitler tarafından gerçekleştirilen kimyasal olaylar nedeniyle ortaya çıkan, direkt olarak diş çürüğü, mekanik faktörler ya da travmadan etkilenmeyen, diş sert dokularının geri dönüşümsüz ve ilerleyici yıkımıdır. Çocuk hastalarda gözlenen diş aşınmalarının en önemli bileşenini dental erozyon oluşturmaktadır (Kırzioğlu & Yetiş, 2015).

Yu ve ark. GDF uygulamasından sonra mine yüzeyinde gümüş içeren hidroksiapatit molekülleri oluştuğunu bulmuştur (Yu et al., 2018). Bu hidroksiapatit moleküllerinin erozyonun önlemede etkin olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir laboratuvar çalışmasında, GDF'nin mine ve dentinde diş erozyonunu azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir (Ainoosah, Levon, Eckert, Hara, & Lippert, 2020).

2.6.5. Gingivitis Tedavisinde GDF

GDF'nin, periodontitise sebep olan bakteriler üzerinde antibakteriyel etkisi olduğu bilinmektedir (Rams, Sautter, Ramírez-Martínez, & Whitaker, 2020). Bazı araştırmalar, GDF'nin, subgingival alana penetre olarak bu bölgede yer alan patojenler üzerinde toksik etkiye sahip olduğunu ve aynı zamanda hiperplastik gingivitis tedavisinde yeni bir terapötik periodontal ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Ho et al., 2022). Bir yıllık takip ile yapılan klinik bir çalışmanın sonuçları, GDF'nin gingivitise sahip yaşlı bireylerde herhangi bir olumsuz etki olmadan periodontal durumu iyileştirdiğini göstermiştir (Alshehri, 2020).

2.6.6. Pit ve Fissür Örtücü

Morfolojik olarak, dişlerin pitleri ve fissürleri, pürüzsüz yüzeylere göre çürüğe karşı daha hassastır. Ayrıca diş fırçası ile bu alanlara erişim kısıtlıdır (Seifo et al., 2020). Sato ve ark. (Sato & Sailo, 1970), antibakteriyel olması ve remineralizasyon sağlaması nedeniyle GDF'nin pit ve fissür çürüklerini önlemede etkinliğini kanıtlamıştır. Nishino tarafından yapılan bir çalışmada (Nishino & Massler, 1977), %8'lik kalay florür veya gümüş nitrat ile tedavi edilen fissürlerin çürük skorunun GDF ile tedavi edilen gruptan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

2.6.7. Lazer ile Birlikte Kullanımı

Diş yüzeyine herhangi bir topikal florür ajanı uygulandığı zaman florür alım miktarını teşvik etmek amacıyla tedavilerde dental lazer kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Nd:YAG lazer kullanımının diş yüzeyine uygulanan florürün daha yüksek miktarlarda alınmasını teşvik ettiğini bildirmişlerdir (Bahar & Tagomori, 1994).

Bir araştırmada, farklı lazerler ile GDF'nin birlikte kullanımının dentin üzerindeki florür salınımı ve çürük önleme etkisi değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, GDF'nin CO2 ve Er-YAG lazer ile kullanımının Nd-YAG ve diyet lazer kullanımına kıyasla daha üstün olarak bulunmuştur (May L Mei, Ito, Zhang, Lo, & Chu, 2015).

2021 yılındaki bir çalışmada, mine çürüğü üzerine CO2 lazer ve gümüş diamin florür uygulaması yapılmasının lezyon derinliğini azalttığı ve yüzey sertliğini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ikisinin birlikte kombine kullanılması ile lezyon derinliği ve yüzey sertliği üzerinde daha olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (Luk, Niu, Gutknecht, Zhao, & Chu, 2021).

Her ne kadar in vitro çalışmalarda GDF'ye ek olarak lazer ışınlamanın dentini güçlendirebileceği gösterilmiş olsa da bu konuda klinik çalışmalar yetersizdir (Ballıkaya & Çehreli, 2020).

2.6. Gümüş Diamin Florürün Cam İyonomer İçerikli Restoratif Materyal ile Kullanımı

Posterior dişlerde kolay temizlenemeyen büyük lezyonlarda, GDF uygulaması sonrasında cam iyonomer siman (CİS) restorasyon yerleştirilebilir. Buna gümüş ile modifiye atravmatik restoratif tedavi (Silver Modified Atraumatic Restorative Treatment: SMART) denilmektedir. SMART tekniği, 2 malzemeyi birleştirir. İlk olarak, çürümüş dentin GDF ile tedavi edilir. Ardından GIC ile restore edilir. GDF, çürümeyi durdurmak ve remineralize etmek için kullanılırken, GIC restorasyon ve remineralizasyon için kullanılır (Natarajan, 2022).

GDF, sentetik tükürük içinde 1-2 uygulama sonrası GIC ile restore edilen ileren dentin çürük lezyonlarını remineralize edebilir. Bu prosedür, geleneksel restorasyonların travmatik prosedürlerle önemli miktarda diş dokusunun çıkarılmasını gerektiren lezyonlar üzerinde potansiyel olarak etkili bir tedavidir (Eslami, Chan, & Sadr, 2021).

SMART'ın Avantajları

- GDF'nin işbirliği yapmayan veya endişeli hastada başlangıç tedavisi olarak kullanılması; hızlı, basit, ağrısız, muayene sırasında tedaviye başlama, diş ortamlarında rahatlık ve güven yaratma, zaman tasarrufu, lokal anesteziklerin ve/veya el aletlerinin kullanımının gerekmemesi, sedasyon ihtiyacını geciktirme veya önleme, MIH olan dişlerde hassasiyeti azaltma, indirekt pulpa tedavisi, dişi ve hastayı rahatlatma

- Travmatik olmayan, olumlu bir diş deneyimi ve görünümü yaratma

- Hastanın, ebeveynin ve diş hekiminin stresini azaltma
- Tekrarlayan çürümelere karşı yardımcı olmak için uzun süreli florür salınımı
- GDF tarafından durdurulan çatlaklardaki lezyonları yeniden onarmak, biyo-film temizliğini artırır ve GDF'nin tekrar uygulanma ihtiyacını ortadan kaldırır
- Hasta odaklı bakım olarak sayılabilir (Alvear Fa, Jew, Wong, & Young, 2016).

2.6.1. Gümüş Diamin Florürün Avantajları

- Uygulama prosedürü kolaydır.
- Anestezi uygulamayı veya kavite açmayı gerektirmemektedir.
- Hastalar uygulamadan hemen sonra yemek yiyip içebilirler.
- Çoğu ülkede uygun maliyetlidir.
- Çocuklarda, özel sağlık bakım ihtiyacı olan hastalarda ve geleneksel tedavi tekniklerine uyum sağlamakta güçlük çeken yaşlı hastalarda rahatlıkla kullanılabilir.
- Tükürük disfonksiyonu olan yüksek riskli hastalar ve tüm dişleri tek seansta tedavi edilemeyen birden fazla çürüğü olan hastalar için kolaylık sağlamaktadır.
- 5 dakikadan kısa bir süre gerektiren hızlı uygulama ile zaman kazandıran bir prosedürdür (Crystal & Niederman, 2019).

2.6.2. Gümüş Diamin Florürün Dezavantajları

En büyük dezavantajlarından birisi demineralize bölgeleri ve yumuşak dokuları boyamasıdır. Lekelenmeler gümüş çökeltisinin siyah renkli olmasından kaynaklanır. Bu renklenmenin önüne geçebilmek adına GDF uygulamasından hemen sonra potasyum iyodür uygulaması yapıldığında gümüş çökeltisi yerine sarı renkli ve suda çözünmeyen gümüş iyodür çökeltisi oluşmuştur. Yapılan bir vaka potasyum iyodür uygulamasının GDF'nin neden olduğu lekelenmeyi büyük ölçüde geri çevirmeye yardımcı olduğunu doğruluyor (Garg, Sadr, & Chan, 2019). Yapılan restorasyonların sınırlarında renk değişikliği riski olmasına rağmen lekeleri azaltması yönünden estetik sonucu iyileştirmesiyle GDF uygulamalarının sıklığını arttırmıştır. KI uygulamasının kimyasal reaksiyon sırasında amonyak gazı salınımı sebebiyle amonyum kokusu açığa çıkardığı görülmüştür. Bu dezavantajların dışında KI, GDF uygulaması sonrası dişlerdeki lekelenmeleri azaltmada etkili bulunmuştur (Bhadule & Kalaskar, 2021).

Yapılan çalışmalarda GDF uygulamalarındaki siyahımsı renk değişimlerini iyileştirmede KI uygulaması yeterince estetik bir görünüm elde edememiştir (R. Li, Lo, Liu, Wong, & Chu, 2016).

GDF, ciltte yaklaşık 7 gün süren geçici dövmelere ve 2 günde iyileşen mukoza renklenmelerine sebep olmaktadır. Fakat herhangi bir ağrı veya kalıcı hasara neden olmamaktadır (Crystal & Niederman, 2019).

Giysilerin kalıcı olarak lekelenmesi, tezgahların, zeminlerin ve aletlerin lekelenmesi, hoş olmayan metalik bir tadı olması ve ayrıca gözle teması halinde şiddetli yanmaya veya bazı durumlarda körlüğe neden olması da dezavantajları arasındadır (Bhadule & Kalaskar, 2021).

GDF bileşiğinin ışığa hassas olmasından dolayı, koyu renk kabın içerisinde muhafaza edilmesi gereksinimi ise diğer dezavantajları arasına sayılabilir. %38 GDF'deki yüksek florür konsantrasyonu (44,800 ppm) küçük çocuklarda çok fazla uygulandığında florozise yol açabilir. Bir seansta uygulanan GDF miktarının 27,5 µg/mm² olduğu belirlenmiştir. Uygulanan bu miktarın oldukça az olduğu ancak yine de küçük çocuklarda çok ve sık uygulamalardan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (Chu & Lo, 2008a).

Ayrıca GDF uygulamasının çocuklarda akut sistemik yan etkilerine de rastlanılmamıştır (Duangthip, Fung, Wong, Chu, & Lo, 2018).

2.6.3. Gümüş Diamin Florürün Klinik Uygulaması

- GDF'nin çürük lezyonuna daha iyi invaze olabilmesi için yumuşak doku eklentileri ve büyük debriserin kaldırılması gerekebilir.
- GDF'nin yumuşak dokulara temasını pamuk rulolar, lastik örtü, vazelin, kakao yağı veya diş eti bariyeri gibi izolasyon materyalleri ile engellenmeli, bu materyallerin çürük lezyonlarına temas etmemesine dikkat edilmelidir.
- Kavitasyon oluşmamış (beyaz nokta lezyonları) lezyonları bulunan daimi ön dişlere komşu süt dişlerine GDF uygularken, daimi dişlerin boyanmaması için dikkat edilmelidir.
- Hastada her randevu için bir damladan fazla GDF uygulanmamalıdır.
- İşlem yapılacak diş hava su spreyiyle basınçlı bir şekilde kurutun, GDF'yi bir mikro fırça kullanarak, 1 dakika boyunca direkt olarak

çürük lezyonun üzerine uygulayınız. Operasyon alanı, mümkün olduğunca uygulama sonrasında 3 dakika sonrasına kadar izole edilmelidir.

- Uygulama bitirilirken, tepkimeye girmeyen fazla GDF'yi uzaklaştırmak için pamuk pelet ya da gazlı bez yardımı ile lezyonları temizlenmelidir.
- Çürük lezyonlarına GDF uygulamasından sonra, GDF'nin lezyonla temasta kalması ve GDF tadını maskeleymesi için tüm dişlere ince bir tabaka halinde %5'lik Sodyum florür (NaF) cila sürülmelidir .
- Hastalara 30 dakika boyunca yeme içme yapmaması önerilir (Crystal et al., 2017).

Takip ve sıklık

- Sadece yüzeysel dentin çürüklerini durdurmak için uygulanmamışsa, GDF tedavisinin başlangıcından 2-4 hafta sonra lezyonların durup durmadığı değerlendirilmelidir.
- Takip randevularında durmamış olduğu gözlenen çürük lezyonlarına tekrar GDF uygulanmalıdır.
- Çocuğun davranışlarına bağlı olarak sonraki randevularda geleneksel restorasyonlarla lezyon restore edilebilir.
- Etkisinin devam etmesi için 6 ayda bir uygulama yapılması gerekebilir (Hu, Meyer, & Duggal, 2018).

Çocuğun çürük aktivitesine bağlı olarak 3-6 aylık takip önerilir. Plak indeksi yüksek olan çocuklarda diş çürüğü ile ilişkili risk faktörlerini en aza indirmek oldukça önemlidir. 3 aylık takip randevuları ile çürük lezyonlarının incelenmesi ve 2 yıl boyunca senede iki kere GDF uygulanması gerekmektedir (Kher & Rao, 2019).

2.7. Gümüş Diamin Florürün Uygulama Süresi ve Sıklığı

Yapılan çalışmalar, ideal uygulama süresinin bir dakika olması gerektiğini ileri sürmektedir. Bununla beraber, 10 saniye ile 3 dakika arasında bir uygulama süresi üzerinde çalışılmıştır. pH'nın GDF etki şeklini belirlemede önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. pH asidik olduğunda GDF çürüğün durdurulmasına yardımcı olan Ag_3PO_4 'ü oluşturmaktadır. Alkali ve nötr koşullarda GDF florapatit oluşturarak çürük önleyici ajan olarak çalışmaktadır. Florapatiti oluşturmak için gereken süre Ag_3PO_4 'ü oluşturmak için gerekenden daha kısadır. Bu durum

GDF'nin çürük önleyici madde olarak çalışması için gereken sürenin çürük durdurucu madde olarak çalışması için gereken süreden daha kısa olduğunu göstermektedir. Böylece sağlıklı dişlerde çürük dişlere göre tepkime daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu nedenle çürük dişlerde GDF uygulama süresinin daha fazla olması gerektiği belirtilmektedir (Jabin, Vishnupriya, Agarwal, & Nasim, 2021).

GDF solüsyonunun uygulama sıklığını öneren mevcut bir literatür yoktur (Jabin et al., 2021). Chu ve ark. (Chu et al., 2002), GDF'nin herhangi bir potansiyel toksik etkisini önlemek için yılda bir kez GDF uygulamıştır. 30 aylık bir takipten sonra diş çürüklerini durdurmada etkili olduğunu bulmuşlardır. Liodra ve ark. (Llodra et al., 2005), altı aylık aralıklarla GDF uygulamasının süt dişlerinde çürük gelişimini durdurabildiğinin yanı sıra birinci sürekli molar dişlerde çürükleri önleyebildiğini gözlemlemiştir.

Yılda 1 kez GDF uygulamasının, yılda 4 kez %5'lik sodyum florür vernik uygulamasına kıyasla çürüğün durdurulmasında daha etkili olduğu bildirilmiştir (Lo, Chu, & Lin, 2001). GDF'nin uygulanma sıklığının artırılması çürüğün durdurulma oranını arttırmaktadır. Yılda 1 kez GDF uygulaması yılda 2 kez GDF uygulamasına oranla daha az etkilidir (M. H. T. Fung, Duangthip, Wong, Lo, & Chu, 2016). Yapılan çalışmalarda, yılda 3 kez uygulanmasının çürüğün durdurulmasında çok daha fazla etkili olduğu belirtilmiştir (M. H. T. Fung et al., 2016). Literatürde uygulama sıklığı genel olarak, ilk %38'lik GDF uygulanmasını takiben 3. ayda ve sonrasındaki iki yıl boyunca 6 ayda bir olarak tavsiye edilmektedir (Horst et al., 2016).

2.8. Gümüş Diamin Florürün Güvenilirliği ve Toksisitesi

GDF'nin olası toksisitesi, 44.800 ppm florür konsantrasyonu ile doğrudan ilgilidir. Buna ilave olarak, içeriğindeki gümüş iyonları biyolojik olarak aktiftir. Bunun sonucunda insan vücudunda emilebilmekte, deri ve diğer organlarda birikebilmektedir (Lansdown, 2006). FDA tarafından, gümüş diamin florürün öldürücü dozunu (LD50) belirlemek için hayvan deneyleri yapılmıştır. Oral uygulama ile ortalama LD50'nin 520mg/kg ve subkutan uygulama ile 380mg/kg olduğu belirlenmiştir (Horst et al., 2016).

Farmakokinetik açıdan bakıldığında, GDF kullanımı birkaç çürük lezyona uygulandığından güvenli bir uygulamadır. Bir damla GDF, yalnızca 2,24 mg florür içerdiğinden çocuklarda dental florozis riski oluşturmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde alerjik reaksiyonlar, toksisite veya pulpal irritasyon gibi önemli yan etkiler bildirilmemiştir (Vasquez et al., 2012).

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, GDF uygulaması sonrası gümüş ve florür iyonlarının serum konsantrasyonlarının çok az toksisite riski taşıdığı bulunmuştur (Vasquez et al., 2012), fakat çocuklar üzerinde benzer bir çalışma bulunmamaktadır (H. T. M. Fung, Wong, Lo, & Chu, 2013).

GDF, Avustralya ve Çin dâhil, birçok ülkede diş çürüğünü durdurmak amacıyla kullanılmaktadır (Chu & Lo, 2008b). Japonya’da, 50 yılı aşkın bir süredir diş tedavilerinde sağlık bakanlığı tarafından onaylı terapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır.

%38’lik GDF’ye ağız dokularının cevabını araştıran iki çalışmada geçici diş eti irritasyonu bildirilmiş, fakat şiddetli pulpal hasar veya reaksiyon gözlenmemiştir (Nishino, 1969).

Llodra ve ark., diş eti irritasyonunun tedavi gerektirmeksizin 2 gün içerisinde iyileştiğini tespit etmişlerdir (Llodra et al., 2005).

GDF uygulaması takibinde diş etinde eritem varlığını değerlendiren bir çalışmada uygulama sonrasında hiçbir katılımcıda önemli bir eritem gelişmediği bildirilmiştir (Castillo et al., 2011). Yapılan başka bir çalışmada, okul öncesi çocuklarda GDF uygulanmış, fakat ciddi bir doku reaksiyonu gözlenmemiştir (Chu et al., 2002).

Araştırmacılar, aralıklarla uygulanan GDF dozunun toksisite ile ilişkili konsantrasyonların çok altında olduğu sonucuna varmışlardır. GDF’nin çürük lezyonlu dişlere uygulanması son derece güvenilirdir. Bir damla (25 µL) GDF yaklaşık 5 diş tedavi eder, 9,5 mg GDF içermektedir. Tedavi edilebilecek en hafif çocuğun 10 kg olduğu varsayıldığında, GDF’nin maksimum dozunun 10 kg’a bir damla (0,95 mg/kg) olacağı görülmektedir (Horst et al., 2016).

2.8.1. Gümüş Diamin Florürün COVID-19 Pandemisindeki Önemi

Özellikle sağlık açısından risk taşıyan veya özel tıbbi bakım ihtiyaçları olan çocuklarda, çürük durdurma özelliği ile pandemi şartlarında GDF kullanımının önemi vurgulanmıştır. GDF’nin kullanımı, çürük riski yüksek olan veya invaziv tedavileri istemeyen kişilerde de oldukça etkilidir. Ayrıca GDF uygulaması aerosol oluşturmeyen bir uygulama olduğu için dünya çapında diş hekimleri tarafından çürüğün önlenmesinin yanında çürüğün durdurulmasında da önerilmektedir (Eden, Frencken, Gao, Horst, & Innes, 2020).

GDF’nin çok yönlü kullanımı, uygulama kolaylığı, diş hekimi için minimum ekipman gerektirmesi ve çocuklar için aerosol içermeyen ve ağrısız bir tedavi seçeneği olması, özellikle COVID-19 pandemisi sırasında pedodontistler için temel bir araç haline getirir. Bugün klinisyenin kullanımına sunulan bütün minimal

invaziv uygulamalarla birlikte, GDF'nin minimal invaziv çocuk diş hekimliği ve aerosol içermeyen diş hekimliğinin temeli olduğunu varsaymak yanlış değildir (Soni, Paul, & Sachdeva, 2021).

2.8.2. Gümüş Diamin Florürün Ebeveynler Tarafından Kabul Edilebilirliği

Ebeveynlerin GDF tedavisini kabulü, istatistiksel olarak dişlerin konumu ve çocuğun işbirliği ile önemli ölçüde ilişkilidir; posterior dişlere kıyasla anterior dişlerde ve işbirliği yapmayan çocuklara kıyasla işbirliği yapan çocuklarda önemli ölçüde daha yüksektir. Ayrıca, ebeveynlere preoperatif talimatlar verilmesi, GDF tedavisine olan ebeveyn kabulünü önemli oranda artırmıştır (Sabbagh et al., 2020).

Bir çalışmada, genel anestezi/sedasyon tedavisinin hemen mevcut olmadığı çocuk hastalarda GDF'nin çürükleri durdurarak, bir ara tedavi seçeneği sunduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda ebeveynlerin çoğunlukla GDF tedavisinden memnun olduklarını (% 81,3) ve siyah renklenmenin çocukları (% 91,7) veya kendileri (% 87,5) için bir sorun olmadığını belirttikleri bildirilmiştir (Cernigliaro et al., 2019).

Yawary ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (Yawary & Hegde, 2022), 2-10 yaş arasındaki nonkoopere çocuklar %38'lik GDF ile tedavi edilmiştir. 6 aylık takibin sonucunda genel anesteziye olan ihtiyacın %88 oranında azaldığı ve çocukların ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesinin iyileştiği bildirilmiştir.

3. SONUÇ

GDF, yapılan birçok çalışma tarafından onaylandığı gibi, diş hekimliğinde geniş bir uygulamaya sahiptir. Geleneksel restoratif tedavi yöntemlerine dayanmayan, uygun diş bakım merkezlerine erişemeyen ve özel sağlık bakım ihtiyaçları olan bireyler için etkili bir seçenektir. Ancak, bununla birlikte, GDF çürük lezyonlarının yönetimi için sihirli bir ilaç değildir. Etkili olabilmesi için dikkatli vaka seçimi, diş konumu, lezyon büyüklüğü ve yeri, plak varlığı ve diğer beslenme alışkanlıkları eşit derecede önemli bir rol oynar. GDF, bir klinisyene etkili, güvenli ve hızlı bir tedavi sağlar. Ağrısız ve aerötör kullanılmadan çürük temizlemeye izin veren, umut vadeden, toksik olmayan bir malzemedir.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda yılda iki kez GDF uygulamasının, daha sık uygulama gerektiren diğer topikal florürlerle karşılaştırıldığında diş çürüğünü durdurma veya önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir.

GDF, COVID-19 pandemisi sırasında çok yönlü kullanımı, hekim için minimum ekipman gerektirmesi ve çocuklar için aerosolsüz ve ağrısız bir tedavi

seçeneği olması sebebiyle özellikle pedodontistler için temel bir araç haline gelmiştir.

Yapılan alışmalar, yılda iki kez GDF uygulamasının, daha sık uygulama gerektiren diğer topikal florrlerle karşılaştırıldığında diş çürüğünü durdurma veya önlemede kullanışlı olduğunu göstermektedir. Tedavinin 2-3 yıl sonra kesilmesi halinde, durdurulan lezyonların durumunu belirlemek için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. KAYNAKLAR

- Ainoosah, S. E., Levon, J., Eckert, G. J., Hara, A. T., & Lippert, F. (2020). Effect of silver diamine fluoride on the prevention of erosive tooth wear in vitro. *Journal of Dentistry*, 103, 100015.
- Al-Qahtani, Y. M. (2021). Impact of graphene oxide and silver diamine fluoride in comparison to photodynamic therapy on bond integrity and microleakage scores of resin modified glass ionomer cement to demineralized dentin. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 33, 102163.
- Alshehri, W. (2020). Effect of Silver diamine fluoride on the treatment of gingivitis in geriatric patients.
- Alvear Fa, B., Jew, J. A., Wong, A., & Young, D. (2016). Silver modified atraumatic restorative technique (SMART): an alternative caries prevention tool. *Stoma Edu J*, 3(2), 18–24.
- Bahar, A., & Tagomori, S. (1994). The effect of normal pulsed Nd-YAG laser irradiation on pits and fissures in human teeth. *Caries Research*, 28(6), 460–467.
- Ballikaya, E., & Çehreli, Z. C. (2020). Gümüş Diamin Florürün Çürük Yönetimindeki Yeri. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 26(2).
- Bhadule, S. N., & Kalaskar, R. (2021). Role of silver diamine fluoride in caries prevention: A narrative review. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 12(4), 210–215.
- Burgess, J. O., & Vaghela, P. M. (2018). Silver diamine fluoride: a successful anticarious solution with limits. *Advances in Dental Research*, 29(1), 131–134.
- Castillo, J. L., Rivera, S., Aparicio, T., Lazo, R., Aw, T.-C., Mancl, L. L., & Milgrom, P. (2011). The short-term effects of diammine silver fluoride on tooth sensitivity: a randomized controlled trial. *Journal of Dental Research*, 90(2), 203–208.
- Cernigliaro, D., Kumar, A., Northridge, M. E., Wu, Y., Troxel, A. B., Cunha-Cruz, J., ... Okuji, D. M. (2019). Caregiver satisfaction with interim silver diamine fluoride applications for their children with caries prior to operating room treatment or sedation. *Journal of Public Health Dentistry*, 79(4), 286–291.
- Chaussain-Miller, C., Fioretti, F., Goldberg, M., & Menashi, S. (2006). The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *Journal of Dental Research*, 85(1), 22–32.
- Chibinski, A. C., Wambier, L. M., Feltrin, J., Loguercio, A. D., Wambier, D. S., & Reis, A. (2017). Silver diamine fluoride has efficacy in controlling caries progression in primary teeth: a systematic review and meta-analysis. *Caries Research*, 51(5), 527–541.

- Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2008a). Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *Journal of Dentistry*, 36(6), 387–391.
- Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2008b). Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 6(4).
- Chu, C. H., Lo, E. C. M., & Lin, H. C. (2002). Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *Journal of Dental Research*, 81(11), 767–770.
- Chu, C. H., Mei, L., Lo, E. C. M., Cao, Y., & Li, Q. (2013). The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *Journal of Dental Research*.
- Crystal, Y. O., Marghalani, A. A., Ureles, S. D., Wright, J. T., Sulyanto, R., Divaris, K., ... Graham, L. (2017). Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatric Dentistry*, 39(5), 135E-145E.
- Crystal, Y. O., & Niederman, R. (2019). Evidence-based dentistry update on silver diamine fluoride. *Dental Clinics*, 63(1), 45–68.
- Duangthip, D., Fung, M. H. T., Wong, M. C. M., Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2018). Adverse effects of silver diamine fluoride treatment among preschool children. *Journal of Dental Research*, 97(4), 395–401.
- Eden, E., Frencken, J., Gao, S., Horst, J. A., & Innes, N. (2020). Managing dental caries against the backdrop of COVID-19: approaches to reduce aerosol generation. *British Dental Journal*, 229(7), 411–416.
- Eslami, N. P., Chan, D. C. N., & Sadr, A. (2021). Effect of silver diamine fluoride and glass ionomer on remineralisation of natural dentine caries. *Journal of Dentistry*, 106, 103578.
- Fancher, M. E., Fournier, S., Townsend, J., & Lallier, T. E. (2019). Cytotoxic effects of silver diamine fluoride. *American Journal of Dentistry*, 32(3), 152–156.
- Fung, H. T. M., Wong, M. C. M., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2013). Arresting early childhood caries with silver diamine fluoride—a literature review. *Journal of Oral Hygiene and Health*.
- Fung, M. H. T., Duangthip, D., Wong, M. C. M., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Arresting dentine caries with different concentration and periodicity of silver diamine fluoride. *JDR Clinical & Translational Research*, 1(2), 143–152.
- Gao, S. S., Zhao, I. S., Hiraishi, N., Duangthip, D., Mei, M. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Clinical trials of silver diamine fluoride in arresting caries among children: a systematic review. *JDR Clinical & Translational Research*, 1(3), 201–210.
- Garg, S., Sadr, A., & Chan, D. C. N. (2019). Potassium iodide reversal of silver diamine fluoride staining: a case report. *Operative Dentistry*, 44(3), 221–226.

- Garrastazu, M. D., Mathias-Santamaria, I. F., Rocha, R. S., Diniz, M. B., Caneppele, T. M. F., & Bresciani, E. (2020). Three-month effect of silver diamine fluoride (SDF) in salivary levels of streptococcus mutans in children. An exploratory Trial. *Oral Health Prev Dent*, 18(01), 325–330.
- Grossi, J. de A., Cabral, R. N., Ribeiro, A. P. D., & Leal, S. C. (2018). Glass hybrid restorations as an alternative for restoring hypomineralized molars in the ART model. *BMC Oral Health*, 18, 1–8.
- Hiraishi, N., Yiu, C. K. Y., King, N. M., Tagami, J., & Tay, F. R. (2010). Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *Journal of Endodontics*, 36(6), 1026–1029.
- Ho, Y., Gyrko, R., Uzel, N. G., Steffensen, B., Xenoudi, P., Loo, C., & Zoukhri, D. (2022). An In Vitro Pilot Study on the Effects of Silver Diamine Fluoride on Periodontal Pathogens and Three-Dimensional Scaffolds of Human Fibroblasts and Epithelial Cells. *International Journal of Dentistry*, 2022.
- Horst, J. A., Ellenikiotis, H., & Milgrom, P. L. (2016). UCSF protocol for caries arrest using silver diamine fluoride: rationale, indications and consent. *Journal of the California Dental Association*, 44(1), 17–28.
- Hosoya, Y., Aritomi, K., & Goto, G. (1990). Pulpal response to diammine silver fluoride.(2). Application on exposed pulps. *Shoni Shikagaku Zasshi. The Japanese Journal of Pedodontics*, 28(2), 327–337.
- Hu, S., Meyer, B., & Duggal, M. (2018). A silver renaissance in dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19, 221–227.
- Jabin, Z., Vishnupriya, V., Agarwal, N., & Nasim, I. (2021). Silver diamine fluoride-A potent caries arresting and preventing agent. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 13(2).
- Kher, M. S., & Rao, A. (2019). Lesion management in pediatric dentistry: non-restorative cavity control. *Clinical Dentistry Reviewed*, 3(1), 19.
- Kiesow, A., Menzel, M., Lippert, F., Tanzer, J. M., & Milgrom, P. (2022). Dentin tubule occlusion by a 38% silver diamine fluoride gel: an in vitro investigation. *BDJ Open*, 8(1), 1.
- Kırzioğlu, Z., & Yetiş, C. (2015). Çocuklarda dental erozyon ve koruyucu uygulamalar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25, 81–90.
- Korwar, A., Sharma, S., Logani, A., & Shah, N. (2015). Pulp response to high fluoride releasing glass ionomer, silver diamine fluoride, and calcium hydroxide used for indirect pulp treatment: An in-vivo comparative study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6(3), 288.
- Lansdown, A. B. G. (2006). Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Biofunctional Textiles and the Skin*, 33, 17–34.

- Lau, L., Quock, R. L., Wu, D. I., Harrington, D. A., Patel, S. A., & Barros, J. A. (2021). Effect of surface preparation and light curing on penetration of silver particles from 38% silver diamine fluoride in dentin of primary teeth: An in vitro evaluation. *American Journal of Dentistry*, 34(1), 44–48.
- Law, A., & Messer, H. (2004). An evidence-based analysis of the antibacterial effectiveness of intracanal medicaments. *Journal of Endodontics*, 30(10), 689–694.
- Li, R., Lo, E. C. M., Liu, B. Y., Wong, M. C. M., & Chu, C. H. (2016). Randomized clinical trial on arresting dental root caries through silver diammine fluoride applications in community-dwelling elders. *Journal of Dentistry*, 51, 15–20.
- Li, Y., Liu, Y., Psoter, W. J., Nguyen, O. M., Bromage, T. G., Walters, M. A., ... Kumararaja, F. C. (2019). Assessment of the silver penetration and distribution in carious lesions of deciduous teeth treated with silver diamine fluoride. *Caries Research*, 53(4), 431–440.
- Llodra, J. C., Rodriguez, A., Ferrer, B., Menardia, V., Ramos, T., & Morato, M. (2005). Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *Journal of Dental Research*, 84(8), 721–724.
- Lo, E. C. M., Chu, C. H., & Lin, H. C. (2001). A community-based caries control program for pre-school children using topical fluorides: 18-month results. *Journal of Dental Research*, 80(12), 2071–2074.
- Luk, K., Niu, J. Y., Gutknecht, N., Zhao, I. S., & Chu, C. H. (2021). Preventing enamel caries using carbon dioxide laser and silver diamine fluoride. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 39(4), 297–302.
- MacLean, J. (2018). Minimally invasive treatment for molar incisor hypomineralization. *J Multidiscip Care Decis Dent*, 4, 18–23.
- Mei, May L, Chu, C. H., Low, K. H., Che, C. M., & Lo, E. C. M. (2013). Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 18(6), e824.
- Mei, May L, Ito, L., Cao, Y., Li, Q. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2013). Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *Journal of Dentistry*, 41(9), 809–817.
- Mei, May L, Ito, L., Zhang, C. F., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2015). Effect of laser irradiation on the fluoride uptake of silver diamine fluoride treated dentine. *Lasers in Medical Science*, 30, 985–991.
- Mei, May L, Li, Q. L., Chu, C. H., Yiu, C. K. Y., & Lo, E. C. M. (2012). The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases. *Dental Materials*, 28(8), 903–908.

- Mei, May L, Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2018). Arresting dentine caries with silver diamine fluoride: what's behind it? *Journal of Dental Research*, 97(7), 751–758.
- Mei, May Lei, Li, Q., Chu, C.-H., Lo, E.-M., & Samaranayake, L. P. (2013). Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12, 1–7.
- Natarajan, D. (2022). Silver Modified Atraumatic Restorative Technique: A Way Towards “SMART” Pediatric Dentistry During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Dentistry*, 19.
- Nishino, M. (1969). Studies on the topical application of ammoniacal silver fluoride for the arrest of dental caries. *The Journal of Osaka University Dental School*, 14(1), 1–14.
- Nishino, M., & Massler, M. (1977). Immunization of caries-susceptible pits and fissures with a diammine silver fluoride solution. *The Journal of Pedodontics*, 2(1), 16–25.
- Nishino, M., Yoshida, S., Sobue, S., Kato, J., & Nishida, M. (1969). Effect of topically applied ammoniacal silver fluoride on dental caries in children. *The Journal of Osaka University Dental School*, 9, 149–155.
- OPPERMANN, R. U. I. V., & JOHANSEN, J. A. N. R. (1980). Effect of fluoride and non-fluoride salts of copper, silver and tin on the acidogenicity of dental plaque in vivo. *European Journal of Oral Sciences*, 88(6), 476–480.
- Özgül, M. (2022). Süt dişlerinin başlangıç çürüklerinde remineralizasyon ajanı olarak kullanılan’’sodyum florür cila, gümüş diamin florürsolüsyonu ve kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat’’hakkında, 0-6 yaş grubu çocukların velilerinin bilgi düzeylerininölçülmesi ve gör.
- Peng, J.-Y., Botelho, M. G., Matinlinna, J. P., Pan, H.-B., Kukk, E., & Low, K.-J. (2021). Interaction of storage medium and silver diamine fluoride on demineralized dentin. *Journal of International Medical Research*, 49(2), 0300060520985336.
- Puwanawiroj, A., Trairatvorakul, C., Dasanayake, A. P., & Auychai, P. (2018). Microtensile bond strength between glass ionomer cement and silver diamine fluoride-treated carious primary dentin. *Pediatric Dentistry*, 40(4), 291–295.
- Rams, T. E., Sautter, J. D., Ramírez-Martínez, G. J., & Whitaker, E. J. (2020). Antimicrobial activity of silver diamine fluoride on human periodontitis microbiota. *General Dentistry*, 68(5), 24–28.
- Roberts-Thomson, K. F., Ha, D. H., Wooley, S., Meihubers, S., & Do, L. G. (2019). Community trial of silver fluoride treatment for deciduous dentition caries in remote Indigenous communities. *Australian Dental Journal*, 64(2), 175–180.

- Romão, D. A., Fernández, C. E., & Melo, S. L. (2020). Commercial silver diamine fluoride (SDF) products on caries lesion progression in primary enamel: an in vitro study. *Oral Health Prev Dent*, 18(1), 1025–1029.
- Rosenblatt, A., Stamford, T. C. M., & Niederman, R. (2009). Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet.” *Journal of Dental Research*, 88(2), 116–125.
- Russell, A. D., & Hugo, W. B. (1994). 7 antimicrobial activity and action of silver. *Progress in Medicinal Chemistry*, 31, 351–370.
- Sabbagh, H., Othman, M., Khogeer, L., Al-Harbi, H., Al Harthi, A., & Abdulgader Yaseen Abdulgader, A. (2020). Parental acceptance of silver Diamine fluoride application on primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20, 1–12.
- Sato, R., & Sailo, Y. (1970). Clinical application of silver ammonia fluoride (Saforide) to children. *The Nippon Dental Review* 1970, 332, 66–67.
- Seifo, N., Robertson, M., MacLean, J., Blain, K., Grosse, S., Milne, R., ... Innes, N. (2020). The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice. *British Dental Journal*, 228(2), 75–81.
- Soni, A., Paul, S., & Sachdeva, P. (2021). Silver diamine fluoride as a minimally invasive and aerosol free approach in pediatric dentistry: An extensive case series. *Contemp Pediatr Dent*, 2(2), 42–54.
- Sulyanto, R. M., Kang, M., Srirangapatanam, S., Berger, M., Candamo, F., Wang, Y., ... Ho, S. P. (2021). Biomineralization of dental tissues treated with silver diamine fluoride. *Journal of Dental Research*, 100(10), 1099–1108.
- Tan, H. P., Lo, E. C. M., Dyson, J. E., Luo, Y., & Corbet, E. F. (2010). A randomized trial on root caries prevention in elders. *Journal of Dental Research*, 89(10), 1086–1090.
- Ten Cate, J. M., Damen, J. J. M., & Buijs, M. J. (1998). Inhibition of dentin demineralization by fluoride in vitro. *Caries Research*, 32(2), 141–147.
- Thomas, M. L., Magher, K., Mugayar, L., Dávila, M., & Tomar, S. L. (2020). Silver diamine fluoride helps prevent emergency visits in children with early childhood caries. *Pediatric Dentistry*, 42(3), 217–220.
- Timms, L., Sumner, O., Deery, C., & Rogers, H. J. (2020). Everyone else is using it, so why isn't the UK? Silver diamine fluoride for children and young people. *Community Dent Health*, 37(2), 143–149.
- Tirupathi, S., Nirmala, S., Rajasekhar, S., & Nuvvula, S. (2019). Comparative cariostatic efficacy of a novel Nano-silver fluoride varnish with 38% silver diamine fluoride varnish a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 11(2), e105.

- Toopchi, S., Bakhurji, E., Loo, C. Y., & Hassan, M. (2021). Effect of light curing on silver diamine fluoride in primary incisors: A microscopic ex vivo study. *Pediatric Dentistry*, 43(1), 44–49.
- Vasquez, E., Zegarra, G., Chirinos, E., Castillo, J. L., Taves, D. R., Watson, G. E., ... Milgrom, P. (2012). Short term serum pharmacokinetics of diammine silver fluoride after oral application. *BMC Oral Health*, 12(1), 1–7.
- Wright, J. T., & White, A. (2017). Silver diamine fluoride: changing the caries management paradigm and potential societal impact. *North Carolina Medical Journal*, 78(6), 394–397.
- Wu, M.-Y., Suryanarayanan, K., Van Ooij, W. J., & Oerther, D. B. (2007). Using microbial genomics to evaluate the effectiveness of silver to prevent biofilm formation. *Water Science and Technology*, 55(8–9), 413–419.
- Yamaga, R. (1972). Diamine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*, 12, 1–20.
- Yawary, R., & Hegde, S. (2022). Silver diamine fluoride protocol for reducing preventable dental hospitalisations in Victorian children. *International Dental Journal*, 72(3), 322–330.
- Yee, R., Holmgren, C., Mulder, J., Lama, D., Walker, D., & van Palenstein Helderman, W. (2009). Efficacy of silver diamine fluoride for arresting caries treatment. *Journal of Dental Research*, 88(7), 644–647.
- Yeung, S. S. T., & Argáez, C. (2018). Silver diamine fluoride for the prevention and arresting of dental caries or hypersensitivity: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines.
- Yu, O. Y., Mei, M. L., Zhao, I. S., Li, Q.-L., Lo, E. C.-M., & Chu, C.-H. (2018). Remineralisation of enamel with silver diamine fluoride and sodium fluoride. *Dental Materials*, 34(12), e344–e352.
- Zeynep, U., & AKYILDIZ, B. M. (n.d.). Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florür Kullanımı. *Selcuk Dental Journal*, 9(2), 652–661.
- Zhao, I. S., Chu, S., Yu, O. Y., Mei, M. L., Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2019). Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on shear bond strength of glass ionomer cements to caries-affected dentine. *International Dental Journal*, 69(5), 341–347.
- Zhao, I. S., Gao, S. S., Hiraishi, N., Burrow, M. F., Duangthip, D., Mei, M. L., ... Chu, C.-H. (2018). Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *International Dental Journal*, 68(2), 67–76.



BÖLÜM 38

Hayvan İstifçiliğinin Veteriner Hekim Perspektifinden Analizi

Mehmet Yardımcı¹

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-5650-437X

Giriş

Hayvan istifçiliği, bireylerin yaşam koşulları, sağlık sorunları ve biriktirilen hayvanlar üzerinde ihmal, hastalık, ölüm gibi ciddi olumsuz etkilere sahip ciddi bir davranış bozukluğu (HARC, 2002) ve bu bağlamda, insanları ve hayvanları etkileyen ciddi sağlık ve refah riskleri nedeniyle bir halk sağlığı sorunudur (de Moura ve ark., 2022; Elliott ve ark., 2019).

Bir hayvan istifçisi, çok sayıda hayvan biriktiren, hayvanlara yeterli yiyecek, su, sanitasyon ve veterinerlik hizmeti sağlayamayan ve bu yeterli bakımı sağlayamamayı reddeden bir birey olarak tanımlanabilir (Berry ve ark., 2005).

Hastalara yeterli bakım sağlayamamalarına veya isteksizliklerine rağmen zorunlu olarak hayvan edinmelerine neden olan bir bozukluk olan hayvan istifçiliği, tüm kasıtlı zarar verici eylemlerinin toplamından daha fazla hayvan ıstırabına neden olan yaygın, maliyetli, genellikle hafife alınan bir sorundur. Hayvanlar sadece zarar görmekle kalmaz, aynı zamanda istifçilerle yaşayan bağımlılardan çevredeki toplulukların üyelerine ve istifçilerin kendilerine kadar insanlar da zarar görür (Lee, 2017).

Hayvan biriktirme vakalarında yaygın bir sağlık riski kaynağı, evdeki hastalığa neden olan amonyak, biyoaerosoller gibi kirleticilerdir. Bu toksinler, istiflenen hayvanların olduğu birçok evde sorun olan hayvan atıklarının birikmesinden kaynaklanır. Hayvan atıklarıyla ilişkili hastalıklara ek olarak, yaşlı ve çocuk ihmal de hayvan biriktirmede sık karşılaşılan olgulardır. Hayvan biriktirme vakalarının birçoğunda evde yaşayan bağımlı ve savunmasız yetişkinler veya çocuklar vardır. Bu, ev sakinlerinin güvenliği ve refahı konusunda ciddi riskler doğurur (Kristin ve ark, 2013).

Hayvan istifçiliği ile benzer patolojilere sahip kompulsif eşya biriktirme bozukluğunun temel özellikleri aşırı edinme, atma veya elden çıkarma zorluğu ve yaşam alanlarındaki dağınıklık ve düzensizliktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 700 ile 2000 yeni hayvan biriktirme vakası olduğu tahmin edilmektedir. Hem eşya hem de hayvan biriktirme, dağınıklık ve/veya düzensizlikle karakterize edilirken, majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu biriktirme bozukluğu olan kişilerde yüksektir (Frost ve ark., 2011). Nitekim Patronek (1999), evleri ziyaret edilen 49 hayvan biriktiricisinin %78'ini "aşırı dağınık ve sağlıksız" olarak tanımlamıştır.

Hayvan Biriktirme Araştırma Konsorsiyumu, tipik bir hayvan biriktirme vakasını neyin karakterize ettiğini belirlemek için Amerika Birleşik Devletleri ve

Kanada genelindeki 71 olayın vaka kayıtlarını incelemiş ve vakaların %83'ünün kadınları içerdiği (%71'i dul, boşanmış veya bekar bireyler), hayvan biriktirme konutlarının %53'ünü çocuklar (%5), yaşlı bakmakla yükümlü olunan kişiler ve engelli kişiler (%21) dahil olmak üzere diğer bireylere ev sahipliği yaptığını tespit etmiştir. Genellikle duş, ısıtıcı, soba, tuvalet ve lavabo gibi temel hizmetler ve büyük cihazların çalışmadığı saptanan araştırmada evlerin iç mekânların genellikle sağlıklı (%93) olduğu, %70'inde yangın tehlikesi bulunduğu ve hayvan biriktirmeyle ilgili konutların %16'sının insan yerleşimine uygun olmadığının kayda alındığı bildirilmiştir (Arluke ve ark., 2002).

İstifçilik eğiliminin genel olarak kadınlarda (%60-70), yalnız yaşayanlarda (%70-75) ve ortalama yaşı 45-50 olanlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hayvan türü olarak kediler (%60-65) ve köpeklerin (%55-60) en sık istiflenen türler olduğu, birçok vakada ölü veya ötanazi gerektiren hayvanlar bulunduğu bildirilmiştir. Vakaların bulunduğu alanların temel özellikleri kentsel, yoğun nüfuslu ve yüksek düzeyde yoksunluk bölgeleri olarak tespit edilmiştir (Cunha ve ark., 2021; Joffe ve ark., 2014; Frost ve Patronek, 2015; Wilkinson ve ark., 2022).

İstifçiliğin Neden Olduğu Belli Başlı Risk ve Tehditler

Çok sayıda hayvanın aynı alanda tutulması dışkı ve idrar birikmesine, haşere vb zararlı canlıların ortama çekilmesine ve bulaşıcı hastalık riskinin artmasına neden olabilir (Ung ve ark., 2017).

Yaşlı bireyler, bağışıklık sistemlerini zayıflatan altta yatan tıbbi durumlar nedeniyle zoonoz hastalıklara yakalanma açısından artmış risk altında olurlar. Yüksek konsantrasyonlarda göz ve solunum yolu tahrişine neden olan amonyaktan kaynaklanan sağlık riski söz konusudur. Sağlıklı bir birey için amonyak eşik değerleri 8 saatlik bir süre içinde 25 ppm'yi geçmemelidir. Maruziyet 8 saati aşmışsa, birey yaşlıysa veya solunum problemleri varsa amonyak eşik değeri daha düşüktür. Kısa süreli maruziyet için (15 dakika), önerilen amonyak eşik değeri 35 ppm'dir, 20 ppm bireyin rahatsızlık hissetmesine neden olurken, 100 ppm üst solunum yollarında, gözlerde ve burunda tahrişe neden olur (Frost ve ark., 2000; Reinisch, 2008).

Hayvan istifçilerinin sahip olduğu köpeklerin sayısı bir kaçtan yüzlerceye kadar değişmektedir. Çoğunlukla stres altındadırlar. Hayvanlar oldukça yoğun ve çoğalan bir popülasyonda olup veteriner hekim kontrolünden ve uygun bir beslenme diyetinden yoksundurlar. Önlerinde yiyecek bir şeyler bulursa dahi türlere özgü (parvovirüs, distemper vb) ve zoonoz (leptospirosis, kuduz vb) hastalıklara maruz kalmaktadırlar. Çöpçülük yapan köpekler travmalara ve yıkıcı davranış

bozukluklarına yol açabilir, çocuklara, yaşlılara, engellilere ve diğer savunmasız bireylere zarar verebilirler (Kmetiuk ve ark., 2023).

Diğer taraftan hayvanları uzaklaştırmada görev alan müdahaleciler, Kuduz, Salmonelloz, Toksoplazma gibi zoonoz hastalıklara maruz kalma, hava kalitesinde ciddi azalma ve fiziksel yaralanmalar dahil olmak üzere çeşitli sağlık tehlikesi riski altındadır. İnsanlar, hayvan ısırıkları veya çizikleri, solunum, dışkı parçacıklarının kazara yutulması veya zararlı vektörler yoluyla zoonoz hastalık bulaşma riski altındadır. Yüksek amonyak, kepek ve küf seviyeleri, özellikle yetersiz havalandırılan evlerde ve kapalı alanlarda bireyleri solunum yolu hastalığı riskine sokar. Kaygan yüzeyler, çürüyen yapılar ve elektrik tehlikeleri gibi biriken hayvan atıklarıyla ilişkili tehlikelerden fiziksel yaralanmalar ortaya çıkabilir. Müdahale edenler yakalama çabaları sırasında hayvan ısırıkları ve çiziklerinden veya ev sahibi uymaya isteksizse insan saldırganlığından kaynaklanan yaralanma riski altında olabilir (Bernstein, 2019).

Alta Yatan Psikopatoloji

Hayvan istifçileri, çoğu zaman aşikâr hayvan refahı sorunlarına rağmen, hayvanları "kurtardıklarına" inanırlar (Strong ve ark., 2019).

Bazı hayvan istifçileri, sağlıklı insan ilişkileri kuramamalarına yol açan travmatik çocukluklar yaşamışlardır. Genellikle bu tür istifçiler hayvanlarına ihtiyaç duymalarının nedeni olarak sahiplendikleri hayvanlarının koşulsuz sevgisini gösterirler. Biriktiriciler kendilerini hayvanlarla özdeşleştirmeye başlar ve insan ilişkilerinde risk almaktan korkarlar. Genellikle hayvanlarını "çocuklar" olarak tanımlar ve kendileriyle konuştuğunuzda, hayatlarının hayvanların koşulsuz sevgisi etrafında döndüğünü dile getirirler. Bazı araştırmacılar, bu bireylerin madde bağımlılılarıyla birçok ortak özelliği paylaştıklarını ifade eder. Hayvan biriktirme, dürtü kontrolünün bozulduğu kumar ve kompulsif alışveriş gibi bağımlılık yapan davranışlarla karşılaştırılabilir. Biriktiriciler, bunun finansal, duygusal ve fiziksel strese neden olacağını bilmelerine rağmen daha fazla hayvan edinme ihtiyacı hissederek ve bu davranışı sergilerken kendilerini kontrol edemezler (Frost ve Patronek, 2015).

Kontrol etme konusunda abartılı bir ihtiyaç, abartılı bir sorumluluk duygusu ve biriktirilen nesnelere veya hayvanlara karşı yoğun duygusal bağlarla karakterize kronik bir seyir belirgin özelliklerdir. Hayvanlardan ayrılma da büyük zorluk ile karakterize olup, biriktirme/edinme dürtüsü yoğundur. Bu davranışların bir sonucu olarak ciddi şekilde tehlikeye atılmış bir yaşam ortamı ortaya çıkar. Çoğu durumda, hayvan biriktirme daha ciddi kişisel ve kamu sağlığı sonuçlarına yol açar (Frost ve Patronek, 2015).

Birçok vakada hayvan biriktirme bozukluğuna depresyon, anksiyete, hafıza eksiklikleri, mani ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikopatolojik semptomlar eşlik eder (Ferreira ve ark., 2020).

Hayvan biriktiren kişiler, öldükten sonra bile onlardan vazgeçmede zorluk çekerler. Bağlanmaları katı ve aşırıdır. Hayvanın veya hayvanların kaybı veya potansiyel kaybı parçalanma, dağılma ve depresyon hissi yaratabilir (Robertson, 2019).

Hayvan İstifçilerinin Tipik Özellikleri

Hayvan istifçileri genellikle hayvanlarla iletişim kurmak, onları anlamak ve onlara bakmak için özel yeteneklere sahip olduklarına dair sanrısız inançlar sergilerler. Çoğu biriktiricinin çocuklukta başlayan kaotik ve travmatik psikolojik ve sosyal geçmişleri vardır. Büyük çoğunluk, sık sık yer değiştirme, ebeveyn ayrılığı ve boşanması ve akranlarından izole olma gibi erken yaşamda güvensizlik ve yıkıcı deneyimler yaşamıştır. Biriktirme davranışına yönelik altta yatan genetik veya fizyolojik yatkınlık da göz önünde tutulmalıdır (Lockwood, 2018).

Bu kişilerin genel özellikleri arasında hayvanlarını kurtardıklarına, onlara iyi ve mutlu olduklarına dair sarsılmaz bir inançlarının varlığı, yeterli bakım sağlamadaki başarısızlıklarına dair çok sayıda kanıt olmasına rağmen hayvan koleksiyonunu sürdürme veya artırma konusunda derin bir zorunluluk hissiyatına sahip olmaları, çocukluk döneminde dengesiz, ihmalkâr, tacizci, genellikle kaotik, geçici yaşam tarzlarına sahip ebeveynlerin varlığı, yetişkin olarak istikrarlı kişilerarası ilişkiler kurma ve sürdürmede zorluk, çocukluk ve/veya yetişkinlikte travma, genellikle cinsel taciz veya saldırı, ebeveyn tarafından terk edilme veya sevdiklerinin ölümü veya beklenmedik kaybı gibi birden fazla ciddi travmatik olay sayılabilir (Frost ve Patronek, 2015).

Hayvan biriktiren kişiler, davranışlarına göre üç ana gruba ayrılabilir: bakım yükü altında ezilenler, kurtarıcılar ve istismarcılar. Bakım sorumluluğunun altında ezilen kişiler, başlangıçta birçok hayvana bakabilecek kapasitede olsalar da yaşamlarındaki değişiklikler, örneğin eşin kaybı, işsizlik veya sağlık problemleri gibi durumlar, onları zorluklarla karşı karşıya bırakır. Bu kişiler başlangıçta iyi bakım sağlamaya çalışsalar da sonunda bu yükün altında ezilir ve koşullar kötüleşir. Evdeki hayvan sayısı çoğu zaman mevcut hayvanların üremesiyle artar. Bu kişilerin bazıları, yaşadıkları sorunların farkındadır ancak durumu inkâr etmek yerine daha iyi hale getirmeye çalışırlar. Yardım arayışına girmeleri, genellikle yalnızlık, izolasyon veya dirençlerinin azalması gibi durumlarla bağlantılıdır. Kurtarıcılar, hayvanları bir tehditten koruma görevini güçlü bir şekilde hisseder-

ler. Sağladıkları bakımın kalitesiz olduğunu fark etmeyebilirler, ancak hayvanlarının ölmesinden büyük korku duyarlar. Bu kişiler, yalnızca kendilerinin hayvanlarına yeterli bakım sağlayabileceklerine inanır ve bakım yükü artmasına rağmen, yeni hayvanlar almaya devam ederler. Genellikle hayvan edinmelerini kolaylaştıran geniş bir sosyal ağı vardır ve kurtarılmaya muhtaç olduklarını düşündükleri hayvanları araştırarak sahiplenirler. Görev odaklı hayvan biriktirenler ya da kurtarıcılar, yetkililerden uzun süre kaçır ve artan hayvan nüfuslarına dışarıdan müdahalelere karşı direnirler. Bu kişiler kendilerini genellikle büyük bir barınağın yetkilisi veya hayvan bakımı konusunda uzman biri olarak tanıtır. En tehlikeli ve çözülmesi en zor grup ise istismarcılardır. Bu kişiler sosyopatik özellikler gösterir ve hayvanları kendi çıkarları doğrultusunda edinirler, onlarla gerçek bir bağ kurmazlar. Hayvanların acı çekmesine kayıtsızdırlar ve hem insanlar hem de hayvanlar karşısında empati eksikliği yaşarlar. İstismarcılar, sahip oldukları sorunları güçlü bir şekilde inkâr eder ve yetkililerin endişelerini göz ardı ederler. Tıpkı görev odaklı hayvan biriktirenler gibi, istismarcılar da kendi bilgilerini üstün görür ve hayvanlar üzerinde aşırı kontrol uygulama ihtiyacı hissederler. Bu kişiler genellikle manipülatif, hilekâr ve narsistiktir, suçluluk duygusu ya da pişmanlık hissetmezler (Patronek ve Ayers, 2014; Patronek ve Nathanson, 2016).

Hayvan istifçilerini sorgulamak, incelemek ve tedavi etmek zordur çünkü insanlara karşı son derece şüpheli ve sosyal olarak izole ederler. Bazen aylarca hiçbir insanla temasları olmaz. Eylemleri için sonsuz sayıda bahane ve gerekçeleri vardır. Kendi davranışları ve hayvanlarının içinde bulunduğu durum hakkında içgörülerini yoktur ve hayvanlarını bozulmadan tutmak konusunda ezici bir kararlılığa sahip olabilirler (Johnson, 2008).

Hayvan Refahı Bakımından İstifçilik

Çok sayıda hayvan toplamak, istifçinin kabul edilebilir bakım sağlama yeteneğini aştığında endişe verici hale gelir (Patronek, 1999).

Calvo ve ark. (2014) 2002-2011 yılları arasında toplam 1218 köpek ve kedi ile 27 istifçinin yer aldığı ve 24 hayvan biriktirme vaka raporundan retrospektif olarak elde ettikleri verilere dayanarak yaptıkları araştırmada vakaların %75'inde hayvanların dışarıdan fark edilecek derecede kötü vücut durumuna sahip oldukları ve yaraların, parazitler ve bulaşıcı hastalıkların varlığı da dahil olmak üzere kötü refah belirtileri gösterdiklerini; toplanan hayvanlar arasında saldırganlık ve sosyal korkunun en sık bildirilen davranışlar olduğunu bildirmişlerdir.

Biriktirilen hayvanların çoğu ciddi dehidratasyon ve yetersiz beslenme, kas hipotrofisi, dermatolojik yaralanmalar ve davranış bozuklukları belirtileri gösterirler. Hayvan biriktirme psikososyal bir bozukluk olarak tanınmamış olmasının

yanı sıra biriktiricinin kendisi ve ilgili aile üyeleri ve biriktirilen hayvanlar için ciddi sorunlara neden olur (Sacchettino ve ark., 2023).

İstifçi Bireylere Yaklaşım

Birçok insan istifçilere sempati, hatta saygı duymakta zorluk çeker. Kendi duygusal tepkilerini kontrol etmekte zorlanır. Sert tepki göstermek yerine istifçiyi tıbbi yardım almaya teşvik etmek, benzer sağlık sorunları olan kişileri değerlendirme ve teşhis etme konusunda yeterli deneyime sahip bir klinisyene yönlendirmek faydalı olabilir.

İstifçilerin mali sorunları göz önüne alındığında, istifçinin yeterli tıbbi hizmet alabilmesi için sosyal hizmet yardımına ihtiyacı olabilir.

İstifçilerin çoğu mülküne bağlı olabilir. Bu nedenle, herhangi bir şeyden vazgeçmek muazzam korku, endişe ve hatta keder benzeri bir tepkiyle ilişkilendirilebilir. Mümkünse, başlangıçta herhangi bir sayı azaltma tartışmasından kaçınmak gerekir çünkü bu muhtemelen istifçiden güçlü bir direnç uyandıracak ve gelecekteki iletişimin önünde bir engel olacaktır. Hayvan sayısındaki yavaş düşüşler çok daha etkili olabilir ve daha fazla iş birliğine yol açabilir. Bazı durumlarda değerli bir strateji, yaşam koşullarının hem izlenmesini hem de iyileştirilmesini taahhüt edebildikleri sürece az sayıda en sevdikleri hayvanı tutmayı müzakere etmek olacaktır (Nadal ve ark., 2020).

İstifçiler genellikle kaliteli bakım sağladıklarına ve hayvanlarla özel empati kurduklarına kesin olarak inanırlar (Costa ve ark., 2020)). Ne kadar başarısız olursa olsun bakım sağlama girişimlerini ve güvenlerini kazanmak için hayvanlarla olan özel bağlantılarını kabul etmek yararlı olabilir.

İstifçiler genellikle dünyayı hem hayvanlar hem de insanlar için çok kötü bir yer olarak görürler. Bu, hayvanların yaşamlarında oynadıkları rolle birleştiğinde, onları yardım etmek isteyenlerin nedenleri konusunda iki kat şüpheli hale getirecektir. Bu nedenle mümkün olduğunca unvan veya diğer resmi statülerden kaçınarak yaklaşmak da fayda vardır. Aracılık etmek veya aracı olarak hareket etmek için bir arkadaş, komşu, aile üyesi veya bir veterinerin ilk teması yapması daha yerinde olacaktır (Patronek, 2001).

İletişim kurulurken ev koşulları hakkında tartışmak veya bireyin istifleme nedeniyle yapamayacağı şeyleri konuşmak yerine, işlevi analiz etmek yararlı olabilir. Örneğin, yemek pişirmekte, evcil hayvan maması temin etmekte veya uyumakta zorlanıyor mu? Bu konular üzerinde çalışmak, hayvan istifleme sorunu üzerinde dolaylı olarak çalışılmasına izin verecek güven ve daha iyi iletişim için bir kanal olabilir.

İstifçilerin herhangi bir yönetim planına konsantre olma ve yolda kalma konusunda sorun yaşayabilecekleri göz önünde tutularak danışmanlık, veteriner desteği, hayvan koruma kurumları birlikte uzun vadeli bir süreç ve durumun sık sık izlenmesine hazır olunması gerekir (Reinisch, 2008).

Her istifleme vakasının birbirinden ayrı vakalar olduğu bilinciyle hareket etmek sağlıklı sonuç elde etmede anahtar rol oynayacaktır.

Sonuç

Çok sayıda hayvan biriktirerek hayvanların beslenme, sağlık, temizlik, veteriner bakımı gibi ihtiyaçları minimal düzeyde bile karşılamada yetersizlik, hayvanların genel durumunun kötüleşmesine (hastalık, açlık ya da ölüm gibi), çevrenin de aşırı kalabalık ve sağlıklı koşullar nedeniyle bozulmasına sebep olma şeklinde tanımlanan hayvan istifçiliği göz ardı edilemeyecek sosyal, kültürel, psikolojik/psikiyatrik, hayvan refahı ve halk sağlığı boyutları bulunan bir sorundur.

Hayvan istifçiliği, veteriner hekimler, eğitim-öğretim kurumları, yargı mensupları, kolluk kuvvetleri, belediyeler ve diğer halk sağlığı ve hayvan refahı kurumlarındaki aktörlerin birlikte çalışarak üstesinden gelebilecekleri multidisipliner bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir sosyal sorundur. Bu multidisipliner yaklaşım, hayvan istifçilerine hitap etmek için kritik öneme sahiptir, çünkü bu vakalar yetişkin ve çocuk koruma hizmetleri, halk sağlığı departmanları ve belediye yetkilileri dahil olmak üzere birçok kurumu ilgilendirmektedir ve bu kurumlar arasında standartlaştırılmış protokollerin olmaması, konuyu içinden çıkılmaz bir hale getirmektedir.

İstifçilik eğilimine girmeyi önlemek için atılacak ilk adımlardan biri halkı uygun hayvan bakımı ve sağlıklı pet hayvan yetiştirmenin kalabalık gruplar şeklinde değil az sayıda hayvan ile mümkün olabileceği hususunda bilgilendirmektir.

Diğer taraftan kamu huzur ve sükununun ön planda tutulması gerektiği bilinciyle herkesin kendi tercihiye göre gelişigüzel ve sınırsız şekilde hayvanı ortak yaşam alanlarında bakıp besleyemeyeceğine yönelik yasal düzenlemelerin yapılması şarttır. Bu konuda referans alınmaya çalışılan kat mülkiyetleri kanunu gibi düzenlemeler yetersizdir.

Kaynaklar

- Arluke A, Frost R, Luke C, Messner, E, Nathanson, J, Patronek, GJ, Papazian, M, Steketee, G. (2002) Health implications of animal hoarding. *Health & Social Work*, 27:125–132.
- Bernstein, L. (2019) Animal Hoarding: An under-recognized one welfare problem. College of Veterinary Medicine, Center for Animal Health and Food Safety, Weekly Update.
- Berry, C, Patronek, GJ, Lockwood, R. (2005) Long-Term Outcomes in Animal Hoarding Cases. *Animal Law*, 11(1), 167-194.
- Calvo, P, Duarte, C, Bowen, J, Bulbena, A, Fatjó, J. (2014) Characteristics of 24 cases of animal hoarding in Spain. *Animal Welfare*, 23, 199-208.
- Costa, DB, Bastos, AG, Schütz, DM, de Oliveira, DS, del Huerto, L, Fiametti, VS, Forno, CD, Araujo, R, Goelzer, M, Irigaray, TQ. (2020) Personality and Psychopathological Aspects in Animal Hoarding Measured Through HTP. *Contextos Clínicos*, 13(1), 3-18.
- Cunha, GR, Martins, CM, Pellizzaro, M, Pettan-Brewer, C, Biondo AW. (2021) Sociodemographic, income, and environmental characteristics of individuals displaying animal and object hoarding behavior in a major city in South Brazil: A cross-sectional study. *Veterinary World*, 14(12), 3111-3118.
- de Moura, RR, de Castro, WAC, Farinhas, JH, da Cunha, GR, Pegoraro, MMdO, Kmetiuk, LB, dos Santos, AP, Biondo, AW. (2022) Association of hoarding case identification and animal protection programs to socioeconomic indicators in a major metropolitan area of Brazil. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 872777.
- Elliott, R, Snowden, J, Halliday, G, Hunt, GE, Coleman, S. (2019) Characteristics of animal hoarding cases referred to the RSPCA in New South Wales, Australia. *Australian Veterinary Journal*, 97, 149-156.
- Ferreira, EA, Paloski, LH, Costa, DB, Moret-Tatay, C, Irigaray, TQ. (2020) Psychopathological Comorbid Symptoms in Animal Hoarding Disorder. *Psychiatric Quarterly*, 9, 853-862.
- Frost, RO, Patronek, G, Rosenfield, E. (2011) A Comparison of Object and Animal Hoarding. 28(10), 885–891.
- Frost, RO, Patronek, G. (2015) The Hoarding of Animals: An Update. *Psychiatric Times*, 32(4), 32.
- Frost, RO, Steketee, G, Williams, L. (2000) Hoarding: a community health problem. *Health and Social Care in the Community*, 8(4), 229-234.
- Joffe, M., Shannessy, D.O., Dhand, N.K., Westman, M., Fawcett, A. (2014) Characteristics of persons convicted for offences relating to animal hoarding in New South Wales. *Australian Veterinary Journal*, 92(10), 369-375.
- Johnson, BM. (2008) Animal Hoarding: Beyond the Crazy Cat Lady. *Journal of Agricultural & Food Information*, 9(4), 374-381.

- Kmetiuk, LB, Maiorka PC, Beck, AM, Biondo, AW (2023) Dying alone and being eaten: dog scavenging on the remains of an elderly animal hoarder-a case report. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1161935.
- Kristin E. Slyne, KE, Tolin, DF, Steketee, G., Frost, RO. (2013) Characteristics of animal owners among individuals with object hoarding. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 2(4), 466-471.
- Lee, CG. (2017) Never Enough: Animal Hoarding Law. *University of Baltimore Law Review*: 47(1), 3.
- Lockwood, R. (2018) Animal hoarding: The challenge for mental health, law enforcement, and animal welfare professionals. *Behavioral Sciences and the Law*, 1-19.
- Nadal, Z, Ferrari, M, Lora, J, Revollo, A, Nicolas, F, Astegiano, S, Videla, MD. (2020) Noah's Syndrome: Systematic Review of Animal Hoarding Disorder. *Human-Animal Interaction Bulletin*, 10(1), 1-21.
- Patronek GJ. (1999) Hoarding of animals: an unrecognized public health problem in a difficult to study population. *Public Health Reports*, 114, 81-87.
- Patronek, GJ. (2001) The Problem of Animal Hoarding. *Municipal Lawyer*, 19, 6-9.
- Patronek, GJ, Ayers, CR. (2014). *Animal hoarding. The Oxford handbook of hoarding and acquiring*, 139-146, ISBN: 978-0-19-993778-3.
- Patronek, G, Nathanson, JN. (2016) Understanding animal neglect and hoarding. In L. Levitt, G. Patronek, & T. Grisso (Eds.), *Animal maltreatment: Forensic mental health issues and evaluations* (159-193). Oxford University Press.
- Reinisch, AI. (2008) Understanding the human aspects of animal hoarding. *Canadian Veterinary Journal*, 49(12), 1211-1214.
- Robertson, J. (2019) *Animal Hoarding Animal Welfare Experiences from Different Countries and Cultures: Part 1a*. World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings, 16-19 July, Toronto, Canada.
- Sacchettino, L, Gatta, C, Giuliano, V.O, Bellini, F, Liverini, A, Ciani, F, Avallone, L, d'Angelo, D, Napolitano, F. (2023) Description of Twenty-Nine Animal Hoarding Cases in Italy: The Impact on Animal Welfare. *Animal*, 13, 2968.
- Strong, S, Federico, J, Banks, R, Williams, C. (2019) A Collaborative Model for Managing Animal Hoarding Cases, *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 22(3), 267-278.
- The Hoarding of Animals Research Consortium (2002) Health Implications of Animal Hoarding. *Health & Social Work*, 27(2), 125-136.
- Ung, JE, Dozier, ME, Bratton, C, Ayers, CR. (2017) An exploratory investigation of animal hoarding symptoms in a sample of adults diagnosed with hoarding disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 73, 1114-1125.
- Wilkinson J, Schoultz M, King HM, Neave N, Bailey C. (2022) Animal hoarding cases in England: Implications for public health services. *Front. Public Health*, 10, 899378.



BÖLÜM 39

Beslenme Anketi Yöntemiyle Hemodiyaliz Hastalarının Günlük Tuz Alımı Hesaplanabilir mi?

***Emine Şener Aydın¹ & Yunus Erdem² &
Ercan Türkmen³***

¹ Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Malatya / Türkiye Orcid:

² Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara / Türkiye Orcid:

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun / Türkiye Orcid:0000-0002-1610-7369

GİRİŞ

Hemodiyaliz hastalarında mortalite %20 oranında gözlenmektedir (Buren, Toto ve Inrig, 2012). Mor- talitenin büyük kısmından kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sorumludur. KVH'si olan hastaların

%90'ında hipertansiyon (HT) mevcuttur (Buren vd., 2012; USRDS, 2010; Foley vd., 1996; Agarwal vd. 2003). Hemodiyaliz hastalarında interdiyalitik ve intradiyalitik hipertansiyon etiyolojisinde pek çok mekanizma rol oynar. Ekstraselüler sıvı arışı bu mekanizmalardan biridir (Kayıkcıoğlu vd., 2009). Ekstraselüler sıvı artışı klinikte interdiyalitik kilo alımı şeklinde kendini gösterir. Hastalarda kilo alımının en önemli nedeni diyetle alınan tuzdur (Kayıkcıoğlu vd., 2009). Bu hastalarda önerilen interdiyalitik sıvı alımı dolayısıyla ağırlık artışının tüm vücut ağırlığının %3'ünü geçmemesi yönündedir (Kayıkcıoğlu vd., 2009). Diyaliz hastalarında vücut ağırlığı artışı tedavi başarısını etkilediğinden, hastaların günlük diyetle aldıkları tuz ve su miktarının belirlenmesi önemlidir. Ancak yapılmış çalışmalarda tuz alımının ve buna bağlı olarak ağırlık artışının önemine vurgu yapılmakla birlikte hastaların ne kadar tuz aldıklarına dair kesin ve net verilere ulaşmak mümkün değildir. Diyetle alınan tuz miktarının sabitlendiği ve hastalara yalnızca sabit diyetlerin verildiği ya da verildiği düşünülen çalışmalarda tuz ve kilo alımı ilişkisinden daha sağlıklı bahsetmek mümkündür (Kayıkcıoğlu vd., 2009). Diyet çalışmalarından elde edilen sonuçların diyaliz hastalarında uygulanması da ayrı bir zorluk getirmektedir. Sağlıklı insanlarda alınan tuz miktarını kişinin 24 saatlik idrarındaki tuz miktarı ile aynı olduğu gerçeğinden yola çıkarak hesaplamak kolaydır, ancak idrar çıkarmayan ya da idrar miktarı çok azalan diyaliz hastalarında hesaplamak hiç de kolay değildir. Serum sodyum konsantrasyonu üzerinden tuz alımını hesaplamak mümkün olabilir. Örnek olarak diyalizden çıkışta serum sodyumu 140 mEq/L olan bir hastanın bir sonraki diyalizde 2 kg kadar kilo alımı olduğu varsayılır ve hasta yine 140 mEq/L serum sodyum değeri ile gelirse hastanın kabaca 280 mEq sodyum aldığı söylenebilir. Yine 1 gr tuz (NaCl) ile 17 mEq sodyum alındığı düşünüldüğünde hastanın $280/17 = 16.4$ gr NaCl aldığı söylenebilir (Lindley, 2009).

AMAÇ

Bu çalışmada, diyaliz hastalarının iki diyaliz periyodu arasında tükettiği diyet üzerinden kilo ve tuz alımlarının belirlenip belirlenemeyeceği, ayrıca tuz ve sıvı alımının kilo alımına etkilerinin birbirlerine bağımlı mı yoksa bağımsız mı olduğu araştırılacaktır.

YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri hemodiyaliz ünitesinde 01.02.2013-05.02.2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Haftada 3 gün düzenli hemodiyaliz programında olan, 18 yaş üstü, okur-yazar ve kendi öz bakımını sağlayabilen, demans gibi mental ve hafıza durumunu etkileyebilecek hastalıklara sahip olmayan toplam 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Diyaliz hastalarında idrarla atılan sodyum miktarı hesaplamalarda karışıklığa yol açacağı düşünülerek sadece anürik hastaların alınması amaçlanmıştır. Hipotiroidi, dekompanse kalp yetmezliği, kontrolsüz diyabeti olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya uygun bulunan hastalar çalışmanın yöntemi ve içeriği hakkında bilgilendirildikten sonra onamları alınarak çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada diyet anketleri ile belirlenen sodyum miktarları ile klasik olarak toplam vücut sodyumu- nun formül ile yolu ile hesaplanması sonrası elde edilen değerlerin karşılaştırılması amaçlandı. Alınan sodyum miktarının hesaplanması için klasik olarak aşağıdaki formül kullanıldı. Formülde total vücut sıvısının hesaplanmasında erişkinlerde:

Erkekler için: $TVS = 2.447 - 0.09156.yaş + 0.01074.h + 0.3362.wt$

Kadınlar için: $TVS = -2.097 + 0.1069.h + 0.2466 wt$ formülleri kullanılmıştır, (h:boy wt:vücut ağırlığı)

$$\text{İnterdiyalitik Na yükü} = \{Na_{pwo} \times Vo\} - \{Na_{pwt} \times Vt\}$$

(Napwo, diyaliz öncesi sodyum düzeyi; Vo, diyaliz öncesi total vücut sıvısı; Napwt, bir önceki diyalizin sonrasındaki serum sodyum düzeyi; Vt, bir önceki diyaliz sonrası total vücut sıvısı)

Dikkat edildiği gibi formülden çıkan sonuçlar sodyum için mEq cisinden olacaktır. Buradan hesaplanan sonuçların gram cinsine çevrilmesi için ise elde olunan (Locatelli, Cavalli, ve Tucci, 2010); 1 gram Sodyum = 44 mEq gerçeğinden yola çıkılarak hesaplanacaktır.

Hastaların diyetlerinden alınan sodyum diyet sodyumu, serum sodyumu ve total vücut sıvısı kullanılarak elde edilen sodyum hesaplanan sodium olarak isimlendirildi. Hastaların diyaliz giriş ve çıkışındaki vücut ağırlıklarının farkı, vücut ağırlığı farkı olarak isimlendirildi. Vücut ağırlık farkının kuru ağırlığa göre yüzdesi vücut ağırlığı yüzdesi olarak isimlendirildi.

Çalışmada iki hemodiyaliz seansı arasında alınan sodyum miktarlarının hesaplanması amaçlandı. Diyaliz etkilisinin ortadan kaldırılması için bir diyaliz seansı hemen sonrasında anket çalışmasının başlatılması ve bir sonraki diyalizin hemen öncesinde bitirilmesi planlandı. Formül yoluyla sodyumun hesaplanması için ise diyaliz sonrası hastanın vücut ağırlığı tartılıp kaydedildi ve hastalardan bir kez serum sodyum örneği için kan alındı. Aynı şekilde bir sonraki diyaliz seansı öncesi hastaların vücut ağırlıkları benzer şekilde tartıldı ve serum sodyumları için kan alındı.

Çalışmaya alınan hastaların diyetle aldıkları tüm yiyecek ve içecekleri verilen anket formuna kaydetmeleri, toplam tükettikleri miktarları, biliyorsa tariflerini kronolojik sıraya göre yazmaları istendi. Hastaların aldıkları besinlerin miktarları kendilerine verilen Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu kitabındaki resimler kullanılarak belirlendi. Ek olarak, eğer besin bir yemek ise, yemeğin evde yapıp yapılmadığı evde yapıldı ise nasıl yapıldığı, yemek yapılırken içine konulan tuz miktarı sorgulandı. Yapılan yemeklerin hangi miktarlarda yenildiği ve yenildiği sırada tabağa tuz atılıp atılmadığı, attıysa kaç serpmme hareketiyle tuz koyulduğu sorgulandı. Çalışma boyunca hastaların diyetlerine herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Ancak kayıtlarını düzenli tutmaları konusunda, hastalar araştırmacılar tarafından iki diyaliz periyodu arasında 4 ya da 5 kez telefonla arandı ve çalışmaya olan motivasyonları artırılmaya çalışıldı. Çalışma formu doldurulduktan sonra araştırmacılar tarafından kontrol edildi. Eksik olan yerler, hastalarla yeniden değerlendirildi. Çalışma bir sonraki diyalize geldiğinde vücut ağırlığının tartılması ve serum sodyum düzeyleri için kan alınmasıyla sona erdirildi.

Elde edilen verilerin girişi Microsoft Excel programına yazıldı, besin miktarları beslenme kataloğundaki birimlere göre hesaplanmıştır. Besin kataloğunda ölçüler bardak kaşık, tabak şeklinde belirtildi. Bardaklar su bardağı, çay bardağı şeklinde ayrıca belirtilmişti.ve boyutlarına göre kodlanmıştı. Kaşıklar tatlı kaşığı, çorba kaşığı ve çay kaşığı şeklinde belirtilmişti ve kodlanmıştı. Ekmekler köy ekmeği, halk ekmeği ata ekmeği tuzsuz ekmek şeklinde sınıflandırılmıştı. Ekmek dilimleri boyutlarına göre kodlanmıştı. Ayrıca hastaların ekmek kategorisinde almış oldukları simit, poğaç gibi besinler boyutlarına göre kodlanmıştı. Her bir besin içindeki sodyum miktarı, United States Department of Agricultural Research Service tarafından hazırlanmış olan USDA National Nutrient Release 25 kullanılarak hesaplandı.

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows)

15.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelendi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında independent sample test kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi. Hesaplanan sodyum ve diyet sodyumu gibi parametrik olmayan değerlerin karşılaştırılmasında Spearman's korelasyon (nonparametrik corelasyon) testi kullanıldı

BULGULAR

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Bazal Fizik Muayene Bulguları

Demografik özellik	N	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	Ortanca (max-min)
		51.8 $\pm$ 14.9	57.5 (20-74)
Cinsiyet			
Kadın	9		
Erkek	11		
PrimerRenalHastalık			
Glomerulonefrit	5		
Amiloidoz	3		
Diyabetes Mellitus	1		
Sistinozis	1		
PBH	4		
Hipertansiyon	5		
Bilinmeyen	1		
Diyaliz süresi (ay)		103.1 $\pm$ 60	130 (7-173)

Antihipertansif ilaç	5		
Boy (m)		1.64 $\pm$ 0.10	1.64 (1.45-1.90)
Kilo			
Giriş		64.1 $\pm$ 14.07	63.3 (45-103)
VA(kg)		61.6 $\pm$ 13.9	61 (43-101)
Çıkış			
VA(kg)			
VKİ (kg/m ²)		22.7 $\pm$ 3.96	22.2 (17.1-33)
Hesaplanan Na mEq		350.0 $\pm$ 125.0	
Diyet Na		363,0 $\pm$ 215.0	

Kan Basıncı Giriş Diastolik (mmhg) Giriş Sistolik (mmhg) Çıkış Diastolik (mmhg) Çıkış Sistolik (mmhg)		67.2±13.1 116,5±24.9 57.2±8.9 95.2±18.3	70 (40-90) 110 (60-185) 60 (40-70) 97.5 (50-130)
VKİ:Vücut Kitle İndeksi, PKBH:Polikistik Böbrek Hastalığı			

Çalışmamızda diyet sodyumu ve hesaplanan sodyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunma- mıştır (p=0.804).

Hastaların diyet sodyumu ve fark kilo serum sodium düzeylerinin çarpılmasıyla elde edilen basit sodium değerleri tabloda gösterildiği gibidir.

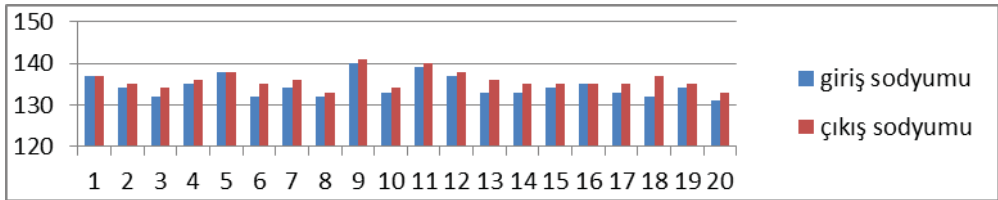
Tablo 2. Diyet Sodyumu ve Hesaplanan Sodyumun Değerleri

	Diyet sodium (meq)	Hesaplanan sodium (mEq)
1	194,22	565,8
2	85,82	319,2
3	221,37	438,4
4	827,12	216
5	340,16	526,5
6	746,95	289,8
7	263,54	141
8	541,4	405
9	171,44	489,6
10	295,2	168
11	363,84	272
12	459,67	274
13	240,02	229,5
14	311,75	292,6
15	252,56	268
16	822,33	486
17	220,65	299,2

18	222,63	405
19	249,71	513
20	448,96	402
Ortalama	363,0±215.0	350.0±125.0

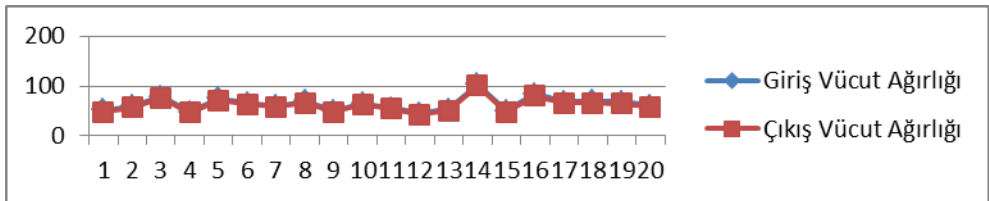
Hastaların diyet sodyumlarının ve hesaplanan sodyum değerlerinin hastalara göre dağılımı grafikte gösterildiği gibidir.

Hastaların giriş çıkış sodyumlarının hastalara göre dağılımı grafikte gösterildiği gibidir. Giriş sodyumunun ortalama $\pm$ değeri 134 mEq/l $\pm$ 2.54, çıkış sodyumlarının ortalama değeri 135 mEq/l $\pm$ 2.10 olarak saptandı.

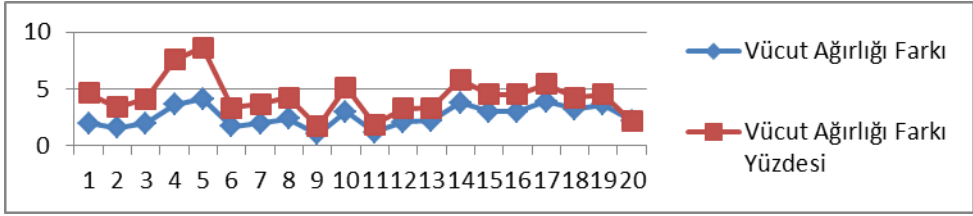


Şekil 1. Giriş ve Çıkış Sodyum Değerlerinin Dağılımı (Histogram)

Hastaların vücut ağırlığı ortalama değeri 2,3 kg (1.00-4.10) olarak saptandı. Hastaların vücut ağırlığı yüzdesi 4.23 kg (1.72-8.65) olarak saptandı. Hastaların yüzde fark kilo ve fark kilolarının hastalara göre dağılımı grafikte gösterildiği gibidir.



Şekil 2. Giriş ve Çıkış Vücut Ağırlığının Dağılımı (Grafik)



Şekil 3. Vücut Ağırlığı Farkı ve Yüzdesinin Dağılımı (Grafik)

Hesaplanan sodyumla, diyet sodyumu arasında Spearman's Korelasyon Testine göre zayıf korelasyon saptandı ($r=-0.289$).

Vücut ağırlığı yüzdesi ile hesaplanan sodyum arasında kuvvetli korelasyon saptandı. İstatiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). Hesaplanan sodyumla vücut ağırlığı farkı arasında orta düzeyde korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.008$).

Tablo 3. Sodyumla Vücut Ağırlığı Değişiminin Korelasyonu

	Hesaplanan Na		Diyet Na	
	R	P	r	P
Vücut Ağırlığı Farkı	0.997	>0.001	-0.406	0.076
Hesaplanan Na			-0.403	0.078

($r=-1, +1$)(zayıf:0-049,orta:0.5-0.74,kuvvetli:0.75-1)

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Hastaların %80-85'inde gözlenir (Buren vd., 2012). Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon kontrolü, interdiyalitik kilo alımı- nın azaltılması ve hipervoleminin engellenmesi için hastalarda günlük tuz alımının 6 gr/gün'ün altında olması önerilir (Kutlugün, vd., 2011). Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının hipertansiyon tedavisinde tuz kısıtlaması ve medical antihipertansif tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmada, günlük tuz alımının 5 gr/gün tuz kısıtlaması yapılan grupta hipertansiyon kontrolünün daha iyi sağlandığı gözlenmiştir (Kayıkcioglu vd., 2009).

Tuz alımının azaltılması kronik böbrek hastalarında, hastalığın progresyonunu yavaşlatabilecek modifi- ye edilebilir bir risk faktörüdür (Kutlugün, vd., 2011). Son dönem böbrek hastalarında ve erken dönem kronik böbrek hastalarında tuz alımı ekstrasellüler osmolariteyi artırıp intrasellüler sıvının ekstrasellüler alana geçmesine neden olur. Ayrıca tuz alımı susama merkezini uyarak fazla

sıvı alımına neden olur. Bu mekanizmaların sonucu karşımıza intravasküler volüm artışı ve hipertansiyon olarak çıkar (Lo- catelli, vd., 2010). Son dönem böbrek hastalarında hipertansiyon KVH mortalitesini arttırması açısından önemlidir. Kronik hemodiyaliz programında olan 106 hastada yapılan bir çalışmada interdiyalitik kilo alımı %5'in üzerinde olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sıvı ve tuz kısıtlaması yapılarak interdiyalitik kilo alımı %5'in altında olan grupta sol ventrikül hipertrofisinin daha az olduğu gözlenmiştir. İki diyaliz periyodu arasında kilo alımı fazla olan grupta sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncının da yüksek olduğu gözlenmiştir (Liang, Wang ve Li, 2013). Erken dönem kronik böbrek hastalarında da diyetle tuz alımının artması hipertansiyon dışında, endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve proteinüride rol oynamaktadır (McMahon vd., 2012). Diyetle alınan tuz miktarı ve inflamasyon arasında ki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, tuz alımının artması durumunda IL-1a, IL-1b, IL-8 gen ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Kronik hemodiyaliz programında olan 119 hasta ile yapılan çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak 3 ay boyunca izlenmiştir. Akut ve kronik inflamasyonu olan, antibiyotik kullanan hastalar dışlanmıştır. Bir grup hastanın tuz alımı 2gr ile kısıtlanmış, diğer grup normal diyetle tuz alımına devam etmiş (>5gr/gün). Diyetleri standardize edilmiştir. Üç aylık gözlem sonrasında serum CRP, TNF- α , IL-6 düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Rodrigues Telini, vd., 2014).

Hemodiyaliz hastalarında tuz alımının azaltılması hipertansiyon kontrolünde ve interdiyalitik kilo alımının azaltılması açısından önemlidir. Amerika'da tuz alımının azaltılması amacıyla yayınlanan Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) broşürlerinde toplumun alması gereken gıdalar belirtilmiştir. Bu diyet tam uygulandığında kişilerin aldığı tuz miktarı 6 gr/gün civarındadır. Bu diyet potasyum içerikleri açısından modifiye edildiğinde diyaliz hastalarında kullanılabilir. Alınan her 8 gr/gün tuza karşılık yaklaşık 1 litre sıvı alma ihtiyacı doğar. Günlük tuz alımını 6 gr/gün olarak azaltılırsa alınacak sıvı miktarı azalacağından interdiyalitik kilo alımı da azalacaktır (Lindley, 2009). Yaptığımız çalışmada diyet sodyumu ile vücut ağırlığı farkı arasında zayıf korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hesaplanan sodyumun vücut ağırlığı farkı ile korelasyonuna baktığında kuvvetli korelasyon gözlenmiştir.

Beslenme anketi yöntemi ile toplumların diyet alışkanlıkları, tuz tüketim miktarları daha önce yapılan çalışmalarda belirlenmeye çalışılmış. KBH sürecinde olan hastalarda 24 saatlik idrar örnekleri kullanılarak tuz tüketim miktarları belirlenmeye çalışılmış. Yaptığımız çalışma beslenme anketi yöntemiyle tuz tüketim miktarını belirlemeye çalışan ilk çalışmadır. Beslenme anketi yöntemi kullanılarak diyetle alınan tuz miktarını hesaplamayı hedeflediğimiz bu çalışmada

aynı zamanda, diyaliz giriş, çıkışında ki serum sodyum düzeyleri ve total vct sıvıları kullanılarak alınan total tuz miktarını hesaplayan yöntemin karşılaştırma-sını da yaptık. Çalışma kronik hemodiyaliz programında olan 20 anürik hasta ile yapılmıştır. Hemodiyaliz hastalarında beslenme anketi yöntemi kullanılarak he-saplanan sodyum miktarı ile diyaliz girişinde ve çıkışında alınan serum sodyum düzeyleri, toplam vct sıvıları kullanı-larak hesaplanan toplam sodyum miktar-ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Has-taların diyetle al-dıkları sodyum miktarlarının hesaplanan sodyumdan daha yüksek olduğu gzlen-miştir. Yaptığımız korelasyon karşılaştırmasında hesaplanan sodyum ve diyet sodyumu arasında Spearsman korelasyon testine göre zayıf korelasyon bulun-muştur .Hastaların diyetle aldıkları sodyum miktarının fazla olmasına rağmen se-rum sodyum düzeylerine yansımaması osmotik olarak inaktif sodyum ile iliş- kili olabileceğine dair yapılan çalışmalar mevcuttur.Serum sodyum düzeyini yükselt-meyen ve ekstra- selüler sıvı artışına neden olmayan sodyum osmotik olarak inak-tif şeklinde tanımlanabilir. Bu iki ayrı mekanizmayla açıklanmaya çalışılmış: Sodyumu depolayacak bir doku, artan sodyum yüküne karşılık sodyum potasyum exchange sistemiyle hücre içinde depolanması.

Osmotik olarak inaktif sodyum ile ilgili ratlarda yapılan bir çalışmada, verilen sodyum yükünün ciltte depolandığı gözlenmiş. Bu durum derinin vasküler yapı-lanmasının ve ekstrasellüler matriksinin fazla olmasıyla açıklanmış. Ekstrasell-ler matrikste bulunan glukozaminoglukanların (GAG) negatif yüklü olması pozi-tif yüklü sodyumun deride birikmesine neden olmaktadır (Titze J., vd., 2009). Hemodiyaliz hasta grubuyla yapılan prospektif bir çalışmada, hastalar bir yıl bo-yunca izlenmiş. Hastalar diyalizat sodyumu 138 meq/lit ve 136 meq/lit olan iki ayrı gruba ayrılmış. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncıları, ekstraselüler volümü, interdiyalitik kilo alımı, hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum sodyum düzeylerinin karşılaştırması yapılmış. Diyalizat sodyumu 136 meq/lit ile sınırla-nan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı düşük bu-lunmuş. Ekstraselüler sıvı hacimleri, interdi- yalitik kilo alımları, serum sodyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunma- mış. Ekstra-selüler sıvı artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen kan basıncında gözlenen farkın nedeni olarak, diyaliz sırasında osmotik olarak inaktif diyalizat sodyumunun hasta se- rumuna diffüze olması ve intraselüler ortamda birikerek quabain sentezini artışına neden olması şeklin- de açıklanmış. Artan qu-abain, Na-K ATP az pompasının inhibe ederek, hücre içinde Na–Ca exchange artışına neden olamktadır. Bu mekanizmlara seconder gelişen vazokonstrkyon kan basıncı artışına neden olmuştur (Titze, 2009; Zhou vd., 2013; Santos ve Pei-xoto, 2010). Yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak ,bizim çalışmamızda alınan

diyet sodyumunun fazla olmasına rağmen serum sodyum düzeyinin korele yükselmemesi bu mekanizmalarla açıklanabilir. Aynı zamanda alınan diyet sodyumu ve kilo artışı arasında da zayıf korelasyon izlenmesi bu mekanizmalarla açıklanabilir. MacGregor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyet sodyumunun arttırılması ve azaltılması serum sodyumunu arttırır ve azaltır sonucu çıkmıştır. Yaptıkları çalışmada diyaliz öncesi serum sodyum düzeyi ile toplam vücut sıvısının çarpımının, diyaliz çıkışı serum sodyumu ile toplam vücut sıvısının çarpımının farkını iki diyaliz per- yodu arasında alınan toplam sodyum miktarına eşit olduğunu hesaplamışlardır (Chazot, 2009). Bizim çalışmamızda USDA National Nutrient Release 25 kullanılarak hesapladığımız diyet sodyumu ile geleneksel yöntemler göre hesapladığımız sodyum miktarları arasında uyumlu sonuçlar gözlenmemiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak diyet anketi yöntemi kullanarak diyetle tüketilen tuz miktarını hesaplamaya çalıştığımız bu çalışmada, diyet sodyum miktarlarının, hastaların serum sodyum düzeyleri ve evücut ağırlıkları kullanılarak hesaplanan sodyum miktarından fazla olduğu gözlemlendi. Bulduğumuz bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diyet sodyumu ile hesaplanan sodyum, vücut ağırlığı farkı zayıf korelasyon saplandı. Bu istatistiksel ilişkilerde çalışmanın küçük hasta popülasyonu ile yapılmış olması, diyetlerin standardize edilememiş olması çalışmanın ilk defa yapılıyor olması, demografik özellikler açısından diffüz dağılımda olmamasının etkisi vardır. Ayrıca diyet sodyumu ile hesaplanan sodyum ortalama değerleri arasında fark olması, diyet sodyumu ile diğer parametreler arasında zayıf korelasyon olması osmotik olarak inaktif sodyumla açıklanabilir. Hastaların diyet sodyumları ile hesaplanan sodyum ortalamaları arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak fark olmamasında, diyaliz hastalarının diyetlerini objektif yansıtmalarının da katkısı olabilir.

KAYNAKÇA

- Agarwal, R., Nissenson, A. R., Battle D., Coyne, D.W., Trout J. R. and Warnock, D. G. (2003). Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 115:291–297.
- Buren, P. N. V, Toto, R. and Inrig, J.K. (2012). Interdialytic Ambulatory Blood Pressure in Patients with Intradialytic Hypertension NIH Public Access 21(1):15-23.
- Chazot, C. (2009). Managing dry weight and hypertension in dialysis patients. *J Nephrol*, 22(5):587-97.
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G.M., Murray, D. C. and Barre, P. E. (1996). Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.*49:1379–1385.
- Kayikcioglu, M., Tumuklu, M., Ozkahya, M., Ozdogan, O., Asci, G., Duman, S., Toz, H., Can, L. H., Basci, A. and Ok, E. (2009). The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 24(3):956-62.
- Kutlugün, A. A., Arıcı, M., Yıldırım, T., Turgut, D., Yılmaz, R., Altındal, M., Altun, B., Erdem, Y., Yasavul, U., Turgan, C. (2011). Daily sodium intake in chronic kidney disease patients during nephrology clinic follow-up: an observational study with 24-hour urine sodium measurement. *Nephron Clin Pract*, 118(4):c361-6.
- Liang, X., Wang, W. and Li, H. (2013). Water and sodium restriction on cardiovascular disease in young chronic hemodialysis patients. *Chin Med J (Engl)*,126(9):1667-72.
- Lindley, E. J. (2009). Reducing sodium intake in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* 22(3):260- 263.
- Locatelli, F., Cavalli, A. and Tucci, B. (2010). The growing problem of intradialytic hypertension *Nat Rev Nephrol*, 6(1):41-8.
- McMahon, E. J., Bauer, J. D., Hawley, C. M., Isbel, N. M., Stowasser, M., Johnson, D. W., Hale, R. E. and Campbell, K. L. (2012). The effect of lowering salt intake on ambulatory blood pressure to reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease (LowSALT CKD study): protocol of a randomized trial. *BMC Nephrol*, 19;13:137.
- Rodrigues Telini LS, de Carvalho Beduschi G, Caramori JC, Castro JH, Martin LC, Barretti P (2014). Effect of dietary sodium restriction on body water, blood pressure, and inflammation in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled study. *Int Urol Nephrol*, 46(1):91-7.
- Santos, S. F. and Peixoto, A.. J. (2010). Sodium balance in maintenance hemodialysis. *Semin Dial*, 23(6):549-55.

- Titze, J. (2009). Water-free sodium accumulation. *Semin Dial*, 22(3):253-5.
- USRDS (2010). United States Renal Data System. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(10\)01447-2/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)01447-2/fulltext). (E.T. 01.01.2013).
- Zhou, Y. L., Liu, J., Ma, L. J., Sun, F., Shen, Y., Huang, J. and Cui, T. G. (2013). Effects of increasing diffusive sodium removal on blood pressure control in hemodialysis patients with optimal dry weight. *Blood Purif*, 35(1-3):209-15.



BÖLÜM 40

Enerji Metabolizması ve Organlara Özel Enerji Sistemleri

Handan MERT¹

¹ Van YYÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Van Türkiye, ORCID: 0000-0002-9957-4738

Giriş

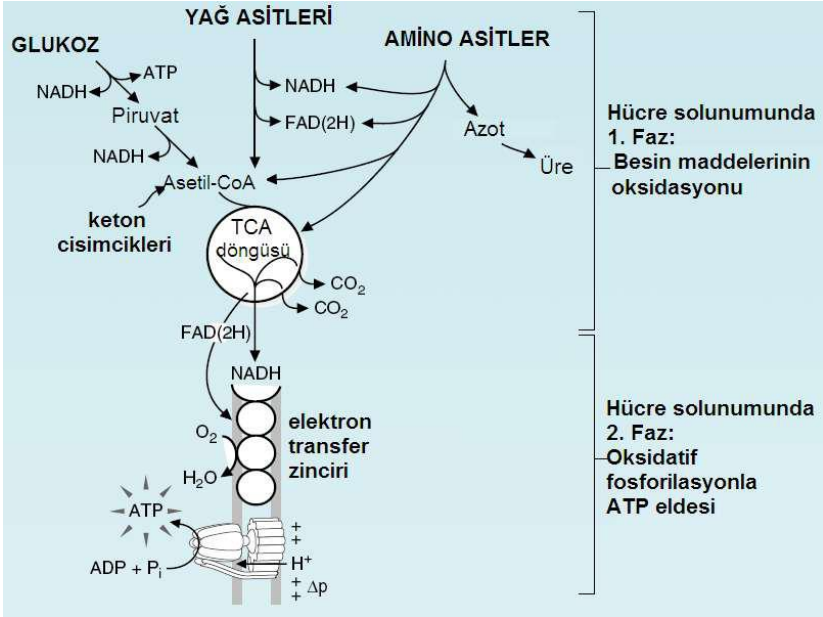
Canlılarda yaşam çeşitli karakteristik aşamalarla devam eder. Burada her basamak canlılığın pekişmesine ve başarılı bir şekilde hayatına devam etmesine yardım eder. Bunları sırasıyla inceleyecek olursak ilk önce organizasyondan bahsetmek gereklidir. Yaşadığımız dünyada bugüne kadar elde ettiğimiz bilgiler organizasyonda en alt basamakta atomun olduğunu, atomların birleşip molekülleri, moleküllerin hücreyi, daha sonra doku, organ ve organizmanın bulunduğunu görmekteyiz. Organizmalar birleşerek özel popülasyonları, onlarda ekosistemi oluştururken son basamakta biyosfer yer alır. Biyolojik organizmaları ve yaşamlarını genelde bu katmanda bulup inceleriz.

Canlı organizmalarda var olan biyomoleküllerin metabolizmalarını (karbonhidrat lipid ve protein), aralarındaki ilişkiyi, birbirlerini nasıl etkilediklerini, nasıl kontrol edildiklerini ve doku veya organlar arası enerjetik ilişkinin nasıl olduğu incelenecektir.

Enerji metabolizması:

Canlıda olan her türlü fiziksel ve kimyasal olay, ister sentez isterse parçalama yoluyla olsun metabolizma deyimi ile adlandırılır. Metabolizmada enerji, güneş ışınlarıyla bitkilerce tutulan solar enerjinin kimyasal enerjisi halinde korunması, çevremizde oluşan bu zengin enerjili gıdaların yıkımlanmasıyla açığa çıkarılır. Farklı şekilde elde edilen enerji organizmada makromoleküllerin yapı taşlarına ayrılması ya da yapı taşlarından yeni makromoleküler sentezlenmesinde kullanılır. Ayrıca biyomoleküller olarak tanımladığımız protein, polisakkarit ve nükleik asitleri hücrenin içinde bulunduğu duruma, ihtiyacına göre öncül maddelerinden sentez etmek organizmada temel görevlerinde bir tanesidir. Eğer hücreler organ ve dokularda spesifik görevlere sahipse görevin gerektirdiği anabolik veya katabolik reaksiyonlarla biyomolekülleri işlemekle de sorumludur.

Biyokimyanın farklı bölümlerinde bahsedildiği gibi fotosentez sonucunda güneş ışığı yardımıyla karbonhidratlar sentezlenir. Bu şekilde canlı organizmalara alınan karbonhidratlar anabolik ve katabolik reaksiyonlarla ATP, NADH, NADHP, NTP gibi enerjetik maddeler elde edilir. Bunlar ara molekül (triozfosfat, pentoz, hekkoz, PEP, piruvat, AsCoA, alfa-ketoglutarik asit, suksinil CoA) ve makromoleküllerin (protein, nükleik asit, kompleks lipidler) sentezinde kullanılırken bu oluşan ara ve makro molekülden membranlar, organeller ve hücre zarı gibi organizmanın fizyolojik işlevleri ve gelişmesini sağlayacak oluşumlar şekillenir.



Kitaplarda makro veya biyomoleküller ayrı bölümlerde anlatılır. Ama organizmaya baktığımız zaman hepsinin bir şekilde ilişkili olduğu, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının son oksidasyonunun trikarboksilik asit ve elektron transport sistemi ile bağlantılı olduğu görülür. Anabolik ve katabolik geçitlerin ters yönde çalışabilme özellikleri nedeniyle bu 3 biyomolekül birbirlerine dönüşebilmektedir. Gliserol trigliserit sentezinde kullanılabildiği gibi glukoneogenetik yolla karbonhidrat sentezinde de kullanılır. Trigliserit, dolayısıyla yapılarındaki yağ asitleri β oksidasyon ile asetil Co A ya çevrilir. Asetil CoA ise TCA siklusunda kullanılmak üzere mitokondrilerde değerlendirilir. Aynı şekilde proteinlerin katabolizması sonucu oluşan amino asitler metabolize edildikleri zaman ketojenik ve glikojenik tabiatlarına göre glikolizis veya TCA siklusuna ara ürünlerine dönüştürülerek enerjetik amaçla kullanılır. Glukoz molekülü bir dizi reaksiyonla anaerobik ve aerobik olaylarla sitoplazmik piruvik asite, takiben mitokondrial safhada TCA siklusuna yoluyla yüksek enerjili moleküllere dönüşerek parçalanır. Sonucunda bir mol asetil CoA 'dan elektron transport zinciri kullanarak 12 ATP sentezlenir.

1. Basamak: Büyük moleküller kendilerini oluşturan bir kaç yapı tasına donusturulurler

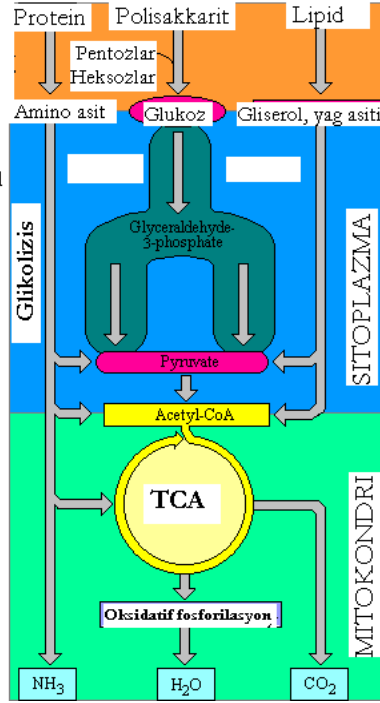
Yapi taslari

2. Basamak: Yukaridaki yapı-taslar ortak bir urun olan asetil CoA'nin "asetil grubuna" donusturulurler

Ortak urun

3. Basamak: Ortak urun olan asetil CoA sitrik asit dongusu (TCA) ile su, karbon dioksit ve amonyak'a donusturulur.

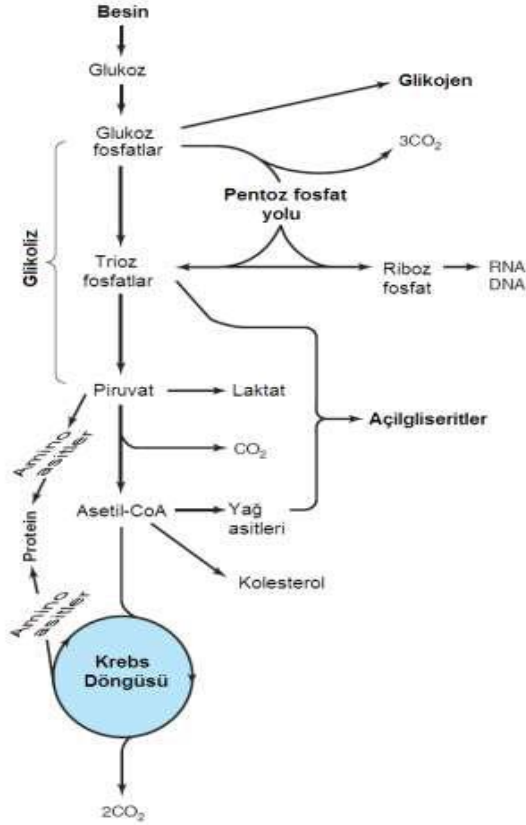
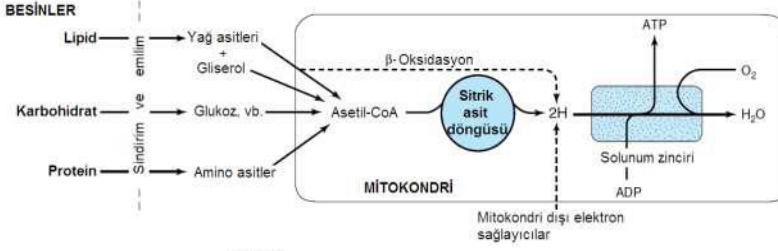
Basit son urunler



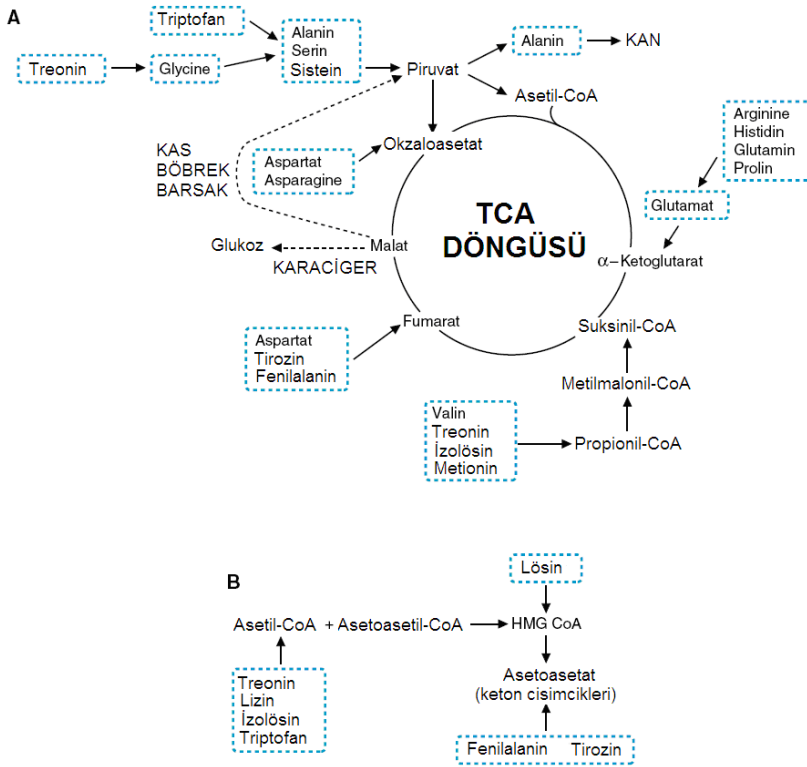
Metabolik işlemleri incelendiği zaman olayların çok sayıda ara madde ve enzimatik işlemlerle geliştiği görülür. Olaylarda çok ara madde bulunmasının faydası, biyomoleküllerin ara metabolizmaları sırasında açığa çıkabilecek ara ürünlerin değerlendirilmeleri için farklı giriş kapıları olmasıdır. Örneğin glikolizis sonucu açığa çıkan piruvat hem laktat ve hem de alanin için enerjetik işlemlere giriş noktasıdır. Bu olaylar organlar ve dokular arasındaki enerji olaylarının anlaşılmasında da önemlidir.

Metabolik dengenin organlar arası enerji dengesini ayarlaması için organizma her dokunun tüm gereksinimlerini sağlamak ve düzenlemek zorundadır. Bu amaçla fizyolojik gereksinimler için enerji sağlamak, hücre doku ve organların yenilenmesi, tamiri ve normal fizyolojik görevleri yapması için makromolekül sentezlemek ve ara metabolizmasındaki bazı önemli reaksiyonlardaki oksidasyonlar için kaynak molekülleri sentezlemek zorundadır.

Metabolik olaylar Glukoz 6 fosfat, piruvat ve asetil Co A da kesişirler. Aşağıdaki şekillerde gösterildiği gibi önemli 3 molekül enerjetik metabolizmalarında kesişirken, glikolitik yol ve TCA siklusu ara ürünlerine de bağımsız olarak girebilmektedir.



Karbonhidrat, lipid ve proteinlerin ortak oksidasyonu Krebs Döngüsüdür



A) Glikojenik amino asitler B) Ketojenik amino asitler

Organlar ve Enerji Metabolizmaları:

Organların metabolik durumlarını anlayabilmek ve ilişkilerin boyutlarını, hızlarını tahmin edebilmek için beslenme(tokluk) ve açlık olaylarını bilmek gereklidir. Bu deyimler kas gibi dokularda dinlenme ve aktivite pozisyonları olarak isimlendirilir. Arıca sıcak,soğuk ve diğer bazı faktörlerce oluşturulan stres durumlarında da enerji gereksinimi ve dokular arası işbirliği kooperasyon değişmektedir.

Dokular ve enerjetik durumlarıyla ilgili olayları anlamak için basitce sunulan bu tabloyu incelemek gerekir.

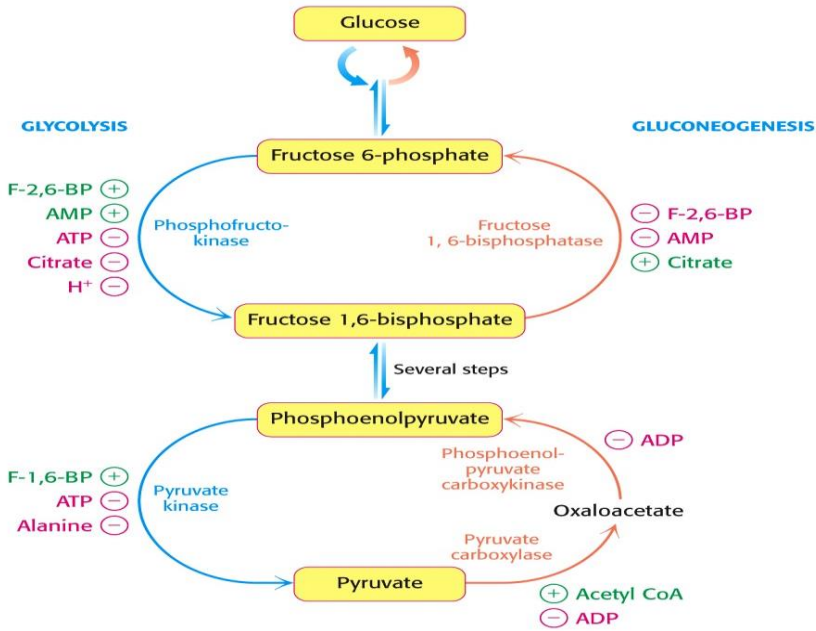
Doku	Depo	Kullanılan yakıt	Verilen yakıt
Karaciğer	Glikojen, trigliserit	Glukoz aminoasit, yağ asidi	Glukoz, yağ asidi, keton cisimleri
Adipoz doku	Trigliserit	Yağ asitleri	Yağ asidi, gliserol
Beyin	yok	Glukoz, açlıkta keton cisimleri	yok
Kalp kası	glikojen	Yağ asidi	yok
İskelet kası (dinlenme)	glikojen	Yağ asidi	yok
İskelet kası (Aktivite)	yok	glukoz	laktat
Böbrek	yok	Yağ asidi, keton cisimleri, laktat aminoasit	laktat
Barsak hücresi	yok	Glukoz, yağ asiti	Trigliserit, şilomikron
Eritrosit	yok	Anaerobik glikolizis	laktat

Organlarda Meydana Gelen Temel Reaksiyonlar ve Temel Kontrol Noktaları:

Bu noktalardan birincisini fosfofruktokinaz (PFK) enzimi oluşturmaktadır. Fruktoz 6 fosfatın bir mol ATP yardımıyla Fruktoz 1,6 difosfatın oluştuğu reaksiyonu katalizlemektedir. PFK nin katalizlediği bu reaksiyon ADP ve AMP miktarları ile aktive edilirken, artmış ATP ve sitrat düzeyleri inhibitörük yani engelleyici etki yapar.

Fruktoz 1,6-bifosfataz (FBPaz-1) ve fosfofruktokinaz -1 (PFK-1)'in regülasyonu:

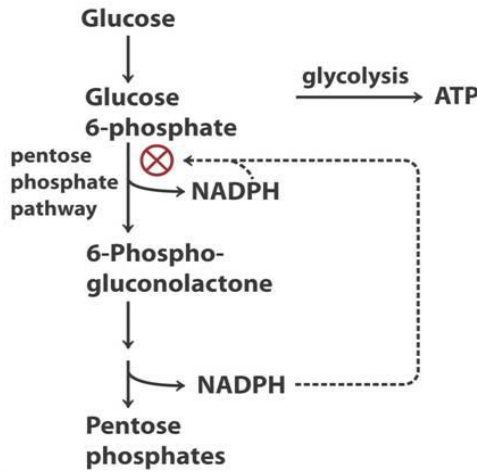
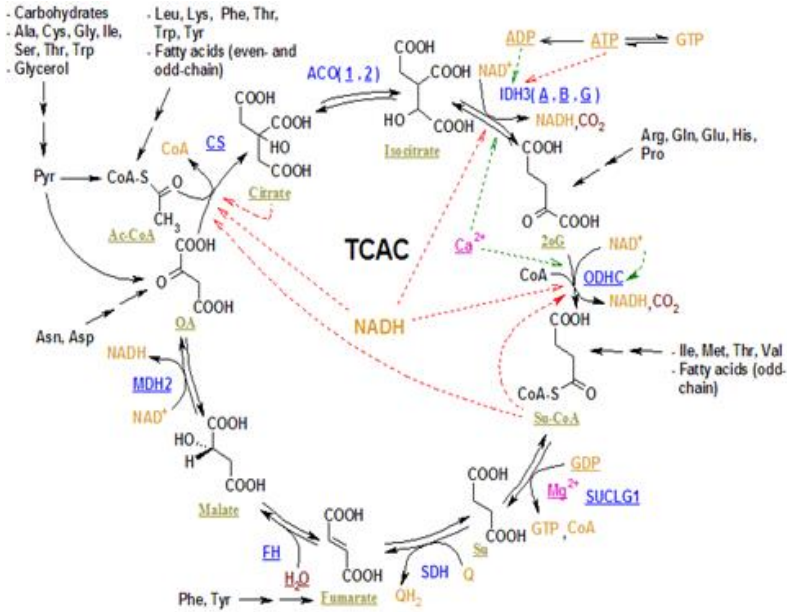
Bu iki zıt yolağın regülasyonunda fruktoz-2,6-bisfosfat önemli rol oynayan bir moleküldür. Fruktoz-2,6-bisfosfat düzeyinde kontrol Fruktoz-2,6-bisfosfatın hücre içi konsantrasyonu fosfofruktokinaz-2 (PFK-2)'nin sentez ve fruktoz-2,6-bisfosfataz (FBPaz-2)'in yıkım reaksiyonlarıyla düzenlenir. Her iki enzimde aynı polipeptit zinciri üzerinde aktivite gösterir ve insülin ile glukagon hormonlarının karşıt yönlü regülasyonu ile kontrol edilirler.



Tam tersi olan reaksiyonda ise $F-1,6\text{ PP} \rightarrow F6P$ tepkimesinde fruktoz 1,6 Ppaz enzimi görev yapar. Sitrat düzeyi aktivatör görevini yaparken AMP ve Fruktoz 2,6 PP inhibitör etki yapar.

Diğer önemli yolların başında TCA siklusundaki sitrat sentez basamağı gelir. Asetil CoA ile okzalaasetik asidin birleştiği yani 6 karbonlu ilk bileşiğin oluştuğu bu nokta glikolizis ve TCA siklusu özellikle PFK enzimi aktivitesi için önemlidir.

Yine aynı siklusta izositrat dehidrojenaz, alfa keto glutarat dehidrojenaz enzimleri de kontrol edilebilen, enerji durumuuna göre kontrol altında tutulması gereken enzimlerdir. NADH ve ATP düzeyleri inhibitörük etki yaparken, NAD⁺, ADP, AMP miktarları bu 3 enzimatik noktayı aktive eder.



Glukoneogenezde piruvat karboksilaz, fosfoeneol piruvat (PEP) karboksikilaz, F1.6 P az ve G6P az ana kontrol noktalarıdır.

Glukoneogenez:

Karbohidratlardan olmayan kaynaklardan glukoz veya glikojen sentez edilmesi işlemine glukoneogenez denilir. Amino asitler, gliserol, piruvat ve laktattan bu amaç için kullanılan maddelerdir. Piruvattan glukoz sentezi için üç kilit basamakta anahtar rol üstlenen dört önemli enzim görev yapar. Keza piruvattan glikojen sentezi için beş farklı enzimatik basamakta altı farklı enzim görev yapar.

Piruvattan glukoz sentezindeki en önemli basamak piruvatın fosfoenolpiruvata dönüşmesidir. Glikolitik yolda fosfoenolpiruvat, piruvat kinaz enzimi aracılığı ile piruvata dönüşürken reaksiyonda bir ATP sentezlenirken ortama 7.5 kcal kadar standart serbest enerji G° salınmaktadır. Bu nedenle reaksiyonun geriye dönmesine olanak yoktur. Ama bu enzimatik basamağın farklı enzimatik basamaklarla bir şekilde geriye dönmesi gerekmektedir. Öncelikle piruvatın karaciğerde mitokondri içine girerek mitokondride bulunan piruvat karboksilaz enzimi yardımıyla bir ATP harcayarak ortamdaki asetil-CoA'nın varlığıyla bu piruvatın oksaloasetata dönüşmesi sağlanmaktadır.

Böylelikle sitoplazmada ortaya çıkan oksaloasetat maddesi fosfoenolpiruvat karboksikinaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla, bir mol GTP harcanarak fosfoenolpiruvata dönüşmektedir. Fosfoenolpiruvat karboksikinaz enzimi Mg^{+2} bağımlıdır. Reaksiyon hücre içi koşullarda irreverzibldir. Bu enzim fare karaciğer hücre sitoplazmasında ve mitokondrisinde bulunur.

Piruvattan fosfoenolpiruvata dönüşme işlemini bir reaksiyon halinde göstermek mümkündür. Piruvattan fosfoenolpiruvatın oluşumu için birer mol ATP' ve GTP yani iki yüksek enerjili fosfat bağı harcanmaktadır. Ancak bilindiği gibi fosfoenolpiruvatın piruvata dönüşmesi basamağında sadece bir ATP sentezlenmektedir. Glukoneogenesis işleminde fosfoenolpiruvattan fruktoz 1,6-difosfat oluşumuna kadar bütün enzimatik basamaklar reverzibl yani iki yönlü devam etmektedir. Bu basamaktan sonra glukoz oluşumuna giden metabolik yolda reaksiyon önemli enzim olan fruktoz difosfataz tarafından katalizlenmektedir. Bu enzim fruktoz difosfatın birinci karbonuna bağlı olan fosfat grubunu hidrolize ederek fruktoz 6-fosfat oluşumunu sağlar. Regülator bir enzim olan Fruktoz difosfataz enzimi AMP tarafından inhibe edilmektedir. Enzimin moleküler ağırlığı 150.000 dalton olup aktivitesi için Mg^{+2} iyonuna ihtiyacı vardır.

Organlarda Açlık Ve Tokluk:

Yemeği takiben emilim veya tokluk durumunda organizmanın ana enerjisi olan glukoz düzeyi artma gösterirken, diğer enerji kaynağı olan yağ asiti azalır. Besinlerle alınan glukoz ve depo şekilleri olan glikojen ve trigliseritler haline dönerken amino asitler enerjetik olarak değerlendirilmeyip protein sentezinde kullanılır. Bu durumda insülin düzeyi azalmış yani anabolik faz aktifleşirken katabolik faz düşme eğilimine girmiştir.

Açlık durumunda ise kan glukoz düzeyi yağ asit miktarına göre düşüktür. Yağ asitleri de anabolik faaliyetler azalırken katabolilik işlevlere hız verilmiştir. Glukagon düzeyi yükselmiş, insülin seviyesi baskılanmış görülür. Epinefrin, glukagon ve kortizol insülin hormonu antagonistidir. Açlık fazında trigliseritlerden

glukagon etkisiyle yağ asitleri serbest kalır. Katekolaminler glukagon gibi etki gösterip yağ asitleri ve glukozu depolarından parçalar ve serbest hale getirir. Yağ dokusu enerji kaynağı olarak trigliserit ve glukozu kullanarak trigliserit sentezlemek ve parçalamak VLDL ile gelen yağları toplamak, dolaşıma albumine bağlı yağ asitleri vererek karaciğere göndermek görevlerini yapar.

Glukokortikoidler yağ dokuda lipolizi kasta ise proteinlerden amino asitlerin parçalanma reaksiyonlarını aktif hale getirir. Karaciğerde glikojen depolarında glukoz sentezini ve amino asit ve gliseroldan glikoneogenezisi uyarır. Kas dokusunda protein parçalanmasını hızlandırırken protein sentezi ve glukoz kullanımını azaltır. Adipoz dokuda ise lipolizisi artırırken, glukoz kullanımını azaltır. Bu yollarla kan glukozunun artması sağlanır.

Büyüme hormonu STH yağ dokusunda lipolizisi karaciğerde glukoneogenez ve glikogenezisi uyarırken kas dokusunda glukoz alımını azaltır ve protein sentezini destekler.

Organların Enerji Gereksinimleri:

Canlı organizmalarda en yüksek toplam enerji, dinlenme durumu olsa bile kaslar tarafından gereksinilir. Bunu sırasıyla karaciğer, merkezi sinir sistemi, kalb dokusu ve böbrek izler.

Organlarda relatif enerji birikimi ise oksijen tüketiminin organ ağırlığına bölünmesi ile elde edilir. Bu o organın metabolik aktivitesi için önemli bir kriteridir. Relatif veya nisbi olarak dinlenme (resting) durumundaki kas en az metabolik aktivite gösteren dokudur. Organizmada büyük kas kütlesi dikkate alındığında en çok enerjiyi kullanan yine kas dokusudur.

Yukarıda saydığımız organlar ve vücudumuzdaki diğer dokular enerjilerini glukoz, yağ asitleri, amino asitler gibi makro moleküllerin yapı taşı olarak kullandığı birimlerin oksidasyonu ile sağlar. Beyin hariç karaciğer, kas, kalp, böbrek çoğunlukla yağ asitlerini enerji için kullanır. Bu oran % 60 lara kadar çıkabilir.

Merkezi sinir sistemi tokluk hatta açlık sırasında bile enerjisini çoğunlukla % 80 oranlarına varan bir düzeyde glukozdan sağlar. Bilindiği gibi glikojenelizis yoluyla açlıkta kan glukozu öncelikle karaciğer glikojenin yıkımı ile sağlanır. Eğer açlık veya kısıtlı gıda alınımı uzun süre devam ederse, kaslardan gelen amino asitlerin karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukozla dönüştürülmesi yoluyla sağlanır. Laktat ve keton cisimleri de enerji kaynağı olarak kullanılan maddeler arasındadır.

Beslenme ve Dinlenme sırasında organların metabolizmaları:

Dinlenme sırasında bağırsakta mukoza hücresi az aktivite gösterir. Enerjisi genelde glukoz ve kısmen yağ asitlerinin oksidasyonu yoluyla sağlanır. Beslenme fazı barsağın çok aktif olduğu durumdur. Zira karbonhidratlar lipid ve protein sindirimi sonucunda oluşan maddelerin bir şekilde kan veya lenf yoluna aktarılıp diğer doku ve organlara gönderilmesi gerekmektedir. Bu bağırsak mukoza hücresinde oluşur. Karbonhidratlardan oral olarak alınan nişasta ve glikojen sindirim sırasında maltoz, izomaltaz ve sonunda glukozu parçalanır. Disakkaritler ince bağırsakta epitel hücresi zarında bulunan disakkarazlar(laktaz, izomaltaz ve maltaz) tarafından tutulup geçiş sırasında hidrolize edilerek glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritlerine ayrılır. Monosakkaritler de epitel içine alınır. Glukoz Na-K ATP az enzimi sayesinde sodyum bağımlı bir transport mekanizması ile ATP harcanarak mukoza hücrelerine alınıp kana verilir.

Proteinlerin sindirimi mide asitleri ve pepsin gibi enzimlerin etkisiyle daha küçük pepton ve peptidlere ayrılırlar. İnce bağırsakta pankreastan gelen tripsin ve diğer proteaz enzimlerle amino asitlere ayrılır. Amino asitler Na bağımlı transport sistemi ve ATP yardımıyla emilerek kana verilir, karaciğere taşınırlar.

Bağırsakta yağların sindirimi ise tükürük lipazının az etkilediği lipidler midede değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçer. Burada safra tuzlarının yardımıyla emülsiyon haline dönen trigliseritler pankreatik lipazın etkisiyle hidrolize edilir ve ince bağırsak lumeninden pinositoz veya pasif difüzyonla emilir. On karbondan küçük yağ asitleri vena porta ile karaciğere taşınırken, 14 karbondan uzun zincirli yağ asitleri, serbest yağ asitleri ve trigliseritler olarak protein tabakası ile sarılmış halde, şilomikronlar halinde suda eriyen formda ductus thorasicus yoluyla lenf üzerinden dolaşıma katılır.

Yağ dokusu hücreleri:

Dinlenme fazında yağ dokusu enerjisini mitokondrideki β oksidasyon yolunda karşılar. Trigliseritler lipolize uğrayarak yağ asitleri ve gliserola parçalanıp kana verilir. Lipoliz olayı düşük insülin – yüksek glukagon düzeyi ile uyarılır. Beslenme fazında emilen glukozun ihtiyaç fazlası trigliseritler yağ hücresinde depo edilir. Şilomikron veya VLDL haline gelen trigliseritler hücre dışında kendilerini oluşturan yağ asidi ve gliserol haline parçalanıp hücre içine alınır. Glikolitik yolun ara maddesi olan 3 fosfoglisarat ile esterleşip yeniden trigliserit haline dönüşür. Burada insülin uyarıcı olarak rol oynar.

Kas hücresi Metabolizması:

Dinlenme fazı sırasında kaslar enerjilerini yağ dokusundan gelen yağ asitleri ve karaciğerde sentezlenen keton cisimlerinden sağlar. Ancak herhangi bir aktiviteye hazırlıklı olmak için glikojen de yedekte bulunur. Kaslardan kısa süreli aktivitelerde glukoz-laktat yani kori döngüsü etkindir. Uzun süreli aktivitelerde enerji kaynağı yağ asitleridir. Az miktarda proteinin hidrolizi ile amino asitler de enerji için kullanılabilir.

Beslenme durumunda kas hücrelerinde glukoz glikojen halinde depo edilme eğilimindedir. İnsülin kasta glukogenezisi uyarır. Bu işlem için glukozun hücre içine girişi kolaylaştırılır. Kan yoluyla gelen amino asitler ise protein sentezi işlemiyle polipeptidler halinde depo edilir.

Kalp kası metabolizması:

Kalp kasının kasılması ve diğer tüm hücre içi olaylar için gereken enerji kaynağı ATP dir. Enerji hammadelerinin değerlendirilmesi glikolizis yoluyla olur. Sarkolemma-tubuler zardan geçip G 6 P dan sonraki metabolik yolu takip ederek yıkıma uğrar. Hipoksi veya ischemi durumlarında miyokard enerjisini glikojenden karşılar. Ortam oksijensiz olduğundan piruvat dehidrojenaz enzimi NADH_2 tarafından inhibe edilerek TCA siklusu oluşmaz ve enerji glikolizis ile karşılanır.

Canlı organizmalarda sellüler respirasyon ve aerobik glikolizis gibi temel fonksiyonlarda önemli olan oksijenin tüm dokulara sağlanmasında görevli olan eritrositler enerjilerini anaerobik glikolizis yoluyla sağlar.

Merkezi sinir sistemi metabolizması:

Organizmada hormonal kontrolün yanı sıra sinirsel kontrol de tüm regulasyon işlemlerinde önemli rol oynar. Merkezi sinir sisteminin enerji ihtiyacı glukozun oksidasyonu ile sağlanırken açlık durumunda enerji keton cisimlerinin kullanılmasıyla sağlanır.

Beyinde enerji metabolizması:

Vücut ağırlığının%2 sini oluşturan beyin merkezi sinir sisteminin en önemli organı olup diğer organlardan farklı olarak enerji depoları yoktur sürekli olarak sabit bir enerji ihtiyacı vardır,bunun da sağlanması gerekmektedir. Enerjisini dolaşım kanındaki oksijen ve glukozdan alır. Organizmadaki oksijenin %20 glukozun %60 kadarını beyin kullanır. Uykuda ve uyanık durumda beyin hızlı bir metabolizmaya sahip olduğundan bu ortamın sağlanması gerekir. Sağlanan bu yüksek enerjinin %55 kadarını elektriksek sinyallerin üretilmesine % 45 kadarını ise membran stabilizasyonu, iyon pompalarının çalışması, yapısal ve fonksiyonel

moleküllerin sentezinde kullanır. Beyinde bu işlevlerin normal olabilmesi ve herhangi bir nedenle duraklama olmaması için gece gündüz fark etmeden sabit metabolik hızın korunması gerekir. Bazı dokularda oksijensiz ortamda metabolik işlemler olurken beyin tamamen oksidatif ortama ve metabolizmaya bağımlıdır. Yine birçok organ enerji kaynağı olarak lipitler, amino asitler ve farklı şekerleri kullanabilirken beyin sadece kan yoluyla gelen glukozla beslenir. Serebral kan akışının yerel metabolik harcamayla yakından ilişkili olduğu, yerel beyin taleplerine göre arttığı veya azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu düzenleyici mekanizma lezyonlar tarafından kesintiye uğrayabilir ve beyin ikincil iskemik-metabolik hasara karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olabilir. Gri maddeye sağlanan kan akışı beyaz maddeye göre 3-4 kat fazladır. Bu oran beyinin el hareketi, konuşma veya mental işlevlerini gören farklı bölgelerde farklılık gösterebilir. Beyin uzun süren açlıkta enerjisini, keton cisimciklerini sağlamaktadır. Enerji sağlamada yağ asitlerini albumine bağlı halde olduğu için kan-beyin engelini aşamadığı için kullanamaz. Ayrıca glukoneogenez yapılamadığından beyin ATP sentezinde amino asitleri de kullanamaz

Beyin amino asit metabolizmasında aktif olarak yer alır. Glukoz ve oksijen gibi amino asit havuzlarının da nörotransmitterlerin de novo sentezlerinde gereksinilmesi nedeniyle sürekli desteklenmesi gerekmektedir. Amino asitlerin transaminasyonu ve beyin AMP metabolizmasından üretilen amonyum, glutamin yapısına katılmaktadır. Glutamin kana geçer veya nöronal hücrelerde glutamat sentezinde kullanılır, glutamatın nöronal hücrelerde uyarıcı nörotransmitter olarak fonksiyonu vardır. GABAerjik nöronlarda glutaminden, glutamin dekarboksilaz vasıtasıyla şekillenen dekarboksilasyon neticesinde GABA üretilir. GABA mekiği beyinde büyük öneme sahiptir. Kan yoluyla beyine gelen veya cerebral hücrelerde sentezlenen amino asitler protein sentezinde hızla kullanılır. Nöyral dokularda protein sentezi hücre gövdesindeki sitoplazmik ribozomlarda ve mitokondrilerde yapılmaktadır.

Beyinde novo pirimidin sentezi, karbamoil fosfat sentetaz bulunmadığı için CO₂, amonyak veya glutamin kullanılarak yapılamaz. Ancak pürinlerin de novo sentezinde kullanılan tüm enzimler beyin dokusunda bulunduğu için pürin sentezi yapılabilir. Beyinde pirimidinler de novo sentez edilemediğinden beyin üridinin UMP, UTP ve CTP oluşmakta ve böylece nükleik asit, lipit ve polisakkarid metabolizmasında kullanılabilir. Önemli bir nokta bütün pürin -pirimidin ve türevleri kan- beyin bariyerini geçerek beyine girebilmekte ve nükleik asitlerin temel fonksiyonu olan genetik bilginin depolanması, aktarılması ve hücrel proteinlere translasyonu beyinde ve nöronal sistemde de önemini korumaktadır.

Beyin dokusunda lipidler hücresel ve intrasellüler membranlar ile miyelin kılıfta yaygın olarak bulunur. Beyaz maddedeki galaktolipit miktarı gri maddenin kinden yüksek , fosfolipit içeriği ise daha düşüktür. Beyaz maddede plazmalojen, etanolamin fosfolipitlerinin %75-80 kadarını oluştururken gri maddede %50 oranında bulunmaktadır. Ancak yetişkin insanlarda beyin lipid bileşimi, lipid dönüşümünü yavaş olması nedeniyle oldukça sabittir. Buna karşın proteinlerde bu daha hızlıdır. Sfingomiyelinler, fosfatidiletanolaminler, kolesterol ve serebrozidler yavaş metabolize olurlar. Fosfatidilkolin ve fosfoinozitol daha hızlı dönüşüme sahiptirler. Hidroksimetil glutaril –CoA redüktaz aktivitesinin yaşla azalması nedeniyle kolesterol sentezi yavaşlamaktadır. Beyin dokusunda lipidler diğer organlarda olduğu gibi benzer şekilde biyosentez ve katabolizma yollarını takip eder.

Böbrek dokusunun Metabolizması:

Böbrekte proksimal tübüllerde glukoz, amino asitler sodyum, su ve bikarbonat gibi element ve biyomoleküller geri emilirler. Laktat gliserol ve amino asitlerden glukoneogenez yoluyla glukoz sentezlenirken, amino asitlerden deaminasyon yoluyla, amonyak elde edilir.

Günde litrelerce kanın filtrasyonundan sorumlu olan böbreğin enerji gereksinimi β oksidasyon, keton cisimleri, laktat, amino asit ve glukozun oksidasyonu ile sağlanır. Kortekste bu yollarla enerji sağlanırken medulla kısmı daha çok glikoliz ile enerjisini temin eder.

Eritrosit Metabolizması:

Eritrosit, temel işlevleri oksijen taşımacılığı ve karbondioksit taşımacılığının aracılığı olan oldukça uzmanlaşmış bir hücredir. Olgun eritrositteki enerji üretimi, ana substrat olarak glikoz ile glikolize bağlıdır. Glikoliz ve oksidatif pentoz fosfat yolu, sürekli olarak üretilen methemoglobin ve yüksek konsantrasyonlarda bulunan antioksidan glutatyonu azaltmak için NADH ve NADPH üretir.

Eritrositler diğer hücre ve dokulardan çok farklı bir yapıya sahiptir. Bunlarda çekirdek, ribozom, endoplazmik retikulum lizozom, mitokondri, ve Golgi aygıtı gibi organeller bulunmaz bu nedenle eritrositlerde protein ve nükleik asit sentezi yapılamadığı gibi, yağ metabolizması son derece kısıtlıdır. Metabolizmasında, hücresel işlemler için ATP ve serbest oksijen radikallerinin temizlemesinde rol oynayan redükte glutatyon üretmek amacıyla da glikolitik yolağa ve heksos monofosfat geçidine yani tamamen anaerobik metabolizmaya yer vardır.

Eritrositlerde metabolik işlemlerde glikoliz, pentoz fosfat yolu, redoks metabolizması, oksijen metabolizması, purin/nükleozid metabolizması ve membran

taşımacılığından oluşan ana biyokimyasal yollar önemli olarak bilinir. Metiyonin kurtarma yolu, gliksalaz sistemi, karnitin metabolizması ve Lands döngüsü gibi diğer yeni ortaya çıkan yollar ve karboksilik asit metabolizmasının kalıntıları da düzenlenmiştir. Hücrel fosfolipitlerin hızlı deasilasyonu/yeniden asilasyonu Lands döngüsü olarak bilinir. Bu döngüde, hücrel fosfolipazlar lizofosfolipitler (LPL'ler) ve serbest yağ asitleri üretir, bunlar daha sonra yeni veya değiştirilmiş fosfolipit ve yağ asidi desenleri üretmek üzere geri dönüştürülür. Ayrıca, eritrosit oksijen seviyelerini ve oksidatif stresi algılayarak mekaniğini, metabolizmasını ve işlevini ayarlayabilir. Sonuç olarak, eritrosit metabolizmasının ince ayarı en önemli biyolojik süreçlerden birini, yani oksijen yüklemesini, taşınmasını ve iletilmesini kontrol eder.

Eritrositlerde glukozun %90 kadarı glikolitik yolla anaerobik olarak yıkılır. Bu işlem sonucunda pirüvat oluşur. Daha önce bildirildiği gibi eritrositlerde mitokondriyal sistemler bulunmadığından pirüvat, trikarboksilik asit döngüsünde metabolize edilemeyip laktik aside dönüşür. Eritrositlerde de normal glikolitik yollar sonunda aynı net enerji kazancı vardır. Burada glukozun glikoliz yolunda yıkılması sırasında 2 ATP harcanırken 4 ATP elde edilir. Böylece net kazanç 2 ATP dir. Ayrıca eritrositlerde gözlenen glikolitik yol, dokularda oksijenin hemoglobinden ayrılıp hücrelere geçişinde rol oynayan 2,3-bisfosfoglisarat sentezinin en önemli kaynağıdır.

Kaynaklar

- 1-Emine Ercikan Abali, Susan D. Cline, David S. Franklin, Susan M. Viselli Lippincott Biyokimya: Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları Çeviren. Engin Ulukaya Biyokimya,8. Baskı Nobel Kitapevi,640 (2025)
- 2- Jeremy M. Berg , Lubert Stryer , John L. Biyokimya Çeviren : Adil Denizli , Ayşe Kevser Özden Palme Yayıncılık (2014)
- 3- Metzler, David E. *Biyokimya: canlı hücrelerin kimyasal reaksiyonu (2. baskı)*. San Diego, Kaliforniya: Akademik. (2000).
- 4-Mert H, Mert N .Veteriner Klinik Biyokimya Marmara Nobel Tıp Kitapları 2023
- 5 Mert N: (Ed) Biyokimya Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Yayın No: 1 (1999)



BÖLÜM 41

Uzun Kodlamayan RNA (lncRNA) Polimorfizmlerinin Hastalıklarla İlişkisi

Didem Turgut Coşan¹

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
Orcid: 0000-0002-8488-6405

Giriş

Uzun kodlamayan RNA (lncRNA) polimorfizmleri, genetik varyasyonların gen ekspresyonunu ve hücresel süreçleri nasıl etkileyebileceğini anlamada önemli bir araştırma alanıdır. Polimorfizmler, genetik materyaldeki doğal varyasyonlar olup, bazı lncRNA dizilerindeki değişiklikler hastalıklarla ilişkilendirilebilir. Genellikle 200 nükleotitten uzun olan lncRNA'ların hücre içindeki rolü, protein kodlamadan çok, gen düzenleme ve diğer hücresel süreçlere katılım olarak tanımlanabilir. Çeşitli kaynaklarda lncRNA'nın tek nükleotid polimorfizminin (SNP) kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir.

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve bu durum, gelişimine katkıda bulunan faktörlere yönelik kapsamlı araştırmaları teşvik eder. Bu faktörler arasında, polimorfizmler olarak bilinen genetik varyasyonlar, çeşitli kanser türlerine yatkınlıkta önemli etkenler olarak tanımlanmıştır. Bazı lncRNA'lar, kanser hücrelerinde anormal şekilde yüksek veya düşük ekspresyon göstererek kanser gelişimi ve prognozuyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca bazı lncRNA polimorfizmlerinin, kanser hücrelerinin çoğalmasını, invazyonunu, metastaz yapmasını ve tedaviye direnç gelişimini etkileyebileceği hakkında da kanıtlar bulunmaktadır. SNP'ler, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması müdahale ettikleri veya düzenleyici faktörlerin ekspresyonu üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabildikleri için lncRNA ekspresyonunu doğrudan etkiler. Ayrıca, SNP'ler lncRNA'lar ile proteinler veya RNA'lar (miRNA'lar) gibi diğer biyomoleküller arasındaki ilişkiyi bozabilir ve bunlar kritik sinyal yollarında ve karsinogeneizde rol oynar. lncRNA polimorfizm araştırmaları, kanserin moleküler temellerini anlamada ve kanser için yeni biyomarkerlerin ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynayabilir. Ancak, lncRNA'ların fonksiyonları ve polimorfizm etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

lncRNA'lar, insülin duyarlılığını, yağ dokusu depolanmasını ve hücreler arası iletişimi düzenler. Bu RNA'larda görülen polimorfizmler, metabolik hastalıkların gelişiminde etkili olabilir. lncRNA polimorfizmleri, bağışıklık yanıtlarını ve otoimmün hastalıkların seyrini de etkileyebilir. Örneğin, bazı lncRNA'lar, T hücrelerinin aktivitesini düzenler ve bu mekanizmada meydana gelen polimorfizmler, lupus, romatoid artrit ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir.

Romatoid artrit (RA), inflamatuvar medyatörlerin aşırı ekspresyonu ile seyreden kronik bir eklem hastalığıdır. Epigenetik değişikliklerin RA patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır.

Sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenleyen lncRNA'lar, sinir sistemi hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar. lncRNA polimorfizmleri, genetik yatkınlığı etkileyebilir ve bu hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olabilir. Ayrıca prion hastalıklarında, bazı RNA polimorfizmleri genetik varyasyonlara bağılı olarak, beyin dokusunun normalden farklı şekilde yanıt vermesine neden olabilir.

LncRNA'ların polimorfizm içermesi, çeşitli hastalık ve kanserin çeşitli türlerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Tanımlanmış birçok lncRNA ve polimorfizmleri bulunmaktadır. Çeşitli hastalıklarla ilişkili en çok çalışılan bazı lncRNA polimorfizm örnekleri aşağıda sunulmuştur.

1. HOTAIR

LncRNA HOX transkript anti-sens RNA (HOTAIR), gen düzenlemesinde önemli rol oynar. Son araştırmalar, LncRNA HOTAIR'deki polimorfizmler ile kanser riski arasındaki bağılantıyı keşfetmeye odaklanmıştır.

HOTAIR polimorfizmleri, kanser patogenezi riski ile ilişkisi bağlamında yaygın olarak incelenmiştir. Ancak bu polimorfizmlerin farklı kanser başlangıcı ve ilerlemesindeki rolü hakkında kesin bir sonuca varılamamıştır. Ayrıca HOTAIR'deki polimorfizmler çeşitli malignitelere yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir.

Son zamanlarda yapılan birkaç araştırma, HOTAIR'in farklı kanserlerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kanser ve lncRNA polimorfizm ilişkisini ortaya koymak adına literatürde deneysel ve metaanaliz çalışmaları yer almaktadır. Giderek artan sayıda çalışma, HOTAIR'deki altı yaygın polimorfizm ile kanser riski arasındaki ilişkilere dikkat çekmektedir, ancak bu sonuçlar tartışmalı ve tutarsızdır.

Birkaç çalışmada HOTAIR rs1899663 polimorfizminin meme, akciğer, oral skuamöz hücreli karsinom ile rs4759314 polimorfizminin gastrik ve servikal kanser ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir. Kanser tipine dayalı alt grup analizi sonuçları HOTAIR rs920778 polimorfizminin akciğer, gastrointestinal, servikal ve gastrik kanser, HOTAIR rs12826786 polimorfizminin ise akciğer kanseri riskini artırdığını ileri sürmektedir.

LncRNA HOTAIR polimorfizmlerinin, belirli popülasyonlarda ve kanser türleri ile bağılantılı olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmakta ve tanı göstergeleri olarak potansiyel klinik öneme sahip olduklarını göstermektedir. Ancak bunun yanında, bazı kaynaklar HOTAIR polimorfizmleri ile kansere olan duyarlılık arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığına dair veriler sunmaktadır.

Araştırma bulguları, yaygın bir nörodejeneratif bozukluk olan sporadik Parkinson hastalığına (PD) karşı genetik duyarlılığın, gelişiminde ve patogeneğinde rol oynayan lokusların gen varyasyonu yoluyla belirlendiğini göstermektedir. Bu lncRNA PD'ye yatkınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur.

2. MALAT1

Akciğer metastazıyla ilişkili adenokarsinomu transkript 1 (MALAT1), 8000 nt'den fazla uzunlukta olan ve kromozom 11q13'e haritalanan korunmuş bir lncRNA'dır. MALAT1, tümör hücrelerinin apoptozuna, invazyonuna ve göçüne neden olur.

MALAT1'in bazı polimorfizm varyantlarının birçok insan kanseri türü üzerindeki onkojenik etkisi doğrulanmıştır. MALAT1 polimorfizmi, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi bazı kanser türlerinin gelişiminde rol oynayabilir. MALAT1'in bu polimorfizmi aynı zamanda kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz kapasitesini etkileyebilir. MALAT1, kolorektal kanser (CRC) ile ilişkili birçok yolu hedef alır. Ek olarak, birçok miRNA'nın baskılanması yoluyla CRC patogeneğinde önemli bir rol oynar. Ayrıca kanser gelişiminde ve metastazda önemli bir rol oynar.

Glioblastoma, astrositlerden, nöral kök hücrelerden veya progenitörlerden kaynaklanan en agresif diffüz glioma türüdür. Son zamanlarda, glioblastomada lncRNA'ların etkisi çeşitli araştırmalarla vurgulanmıştır. MALAT1 gibi onkojenik lncRNA'nın yukarı regülasyonu ve glioblastoma patogenezindeki rolünü göstermektedir.

MALAT1 ve onun hayati işlevsel SNP'leri üzerine, özellikle kolorektal ve hepatosellüler kanser olmak üzere iki kanser türünün riskini ve prognozunu tahmin etmek için potansiyel biyobelirteç olabileceğine dair yapılan araştırmalar mevcuttur. Bununla birlikte MALAT1'deki bu SNP'ler ile kanser riski arasındaki ilişkilere dair sistematik araştırmalar hala yeterli değildir.

Mevcut kanıtlar, MALAT1 genetik ifadeyi düzenleyebileceğini ve prostat kanserinin hem tanısında hem de prognozunda önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca MALAT1 osteosarkomda da aşırı ifade edilir.

MALAT1 SNP'leri PD'ye yatkınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur. lncRNA MALAT1, PD etiolojisinin altında yatan inflamasyon bozukluğunu değiştirmede rol oynayabileceği için umut verici bir terapötik hedef olarak düşünülmektedir.

LncRNA'lar, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, kalp kası hücrelerinin büyümesi ve yeniden şekillenmesinde yer alır. MALAT1 kalp krizi sonrası kalp kası hasarının iyileşmesinde ve fibrozis gelişiminde rol oynar. Bu lncRNA'larda görülen polimorfizmler, bireylerin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlıklarını artırabilir.

MALAT1, inme ve koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde inflamatuvar reaksiyonları, programlanmış hücre ölümünü ve diğer patolojik süreçleri düzenlemektedir.

Romatoid artrit (RA), seyri boyunca sakatlayıcı olabilen kronik, ilerleyici, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. MALAT1'in RA patogenezi ve gelişimiyle bağlantı olduğunu kanıtlayan epigenetik mekanizmalardan biridir. RA hastalarında IL-6, miR-146a ve MALAT1 üretiminin artması dikkate değer bir olaydır. Belirli genotipler hastalık için risk faktörü olarak düşünülebilir.

3. ANRIL

INK4 antisens ncRNA (ANRIL), birçok doğrusal ve dairesel izoforma sahip bir lncRNA olarak bilinir ve polimorfizmlerinin yaşa bağlı hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. CDKN2B-AS1 olarak da bilinen ANRIL hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. ANRIL, ayrıca tümör oluşumundaki katkısı bilinen bir lncRNA'dır.

ANRIL polimorfizmleri kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, tümör, artrit ve osteoporoz gibi tek nükleotid polimorfizmini, histon modifikasyonlarını veya transkripsiyonda RNA stabilitesi ve mikroRNA gibi modifikasyonları düzenleyerek yaşa bağlı hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir.

Ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, Alzheimer ve Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere yaşa bağlı hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde en yaygın ölüm nedenidir ve bu nedenle sağlık bakım yüklerini kontrol etmek için patogenezinin ve altta yatan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gereklidir. Bu nedenle yaşa bağlı hastalıklarda lncRNA ANRIL'in moleküler mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılması, klinik uygulama için yeni tanı ve tedavi hedefleri sağlamaya yardımcı olacaktır.

4. PVT1

Son derece kabul görmüş lncRNA'lar arasında, plazmasitoma varyantı translokasyon geninin insan homologu olan Plazmasitom Varyant Translokasyon 1

(PVT1) bulunur. PVT1, Myc onkogeninin yakınında bulunur ve birkaç sinyal yolunun modülasyonu yoluyla onkogenik süreci düzenler.

PVT1 kanser hücrelerinde çoğunlukla aşırı ekspresyon gösterir ve genellikle kanserin erken aşamalarında tespit edilir. Birkaç kanser hücre hattında yapılan deneyler, PVT1 susturulmasının kanser hücresinin çoğalmasını baskıladığını, aşırı ekspresyonunun ise tam tersi etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, genom çapında ilişki çalışmalarında PVT1'in SNP'lerinin farklı popülasyonlarda lenfoma riskini artırmada rolü olduğu bildirilmektedir.

5. SPAST

Kalıtsal spastik parapleji (HSP) spastin (SPAST, SGPT4) genindeki SNP ve mikroyeniden düzenlemelerden kaynaklanır. Bu hastalarda gözlenen çoklu delesyonların veya duplikasyonların yüksek yüzdesi, gen dizisinde yüksek frekansta Alu dizilerinin varlığıyla kendini gösterir. Spastin, proteoliz, hücre dönüşü, veziküler taşıma, peroksizom biyogenezi ve mitokondriyal işlevler gibi çeşitli hücresel aktivitelerle ilişkili bir ATPazdır. Gendeki SNP'ler HSP hastalığına neden olur.

6. lincRNA-P21

Giderek artan sayıda güçlü kanıt, lncRNA'ların işlev bozukluğunun, nöronal sinyal yollarını bozarak PD'nin patogenezi ve ilerlemesinde önemli roller oynadığını ortaya koymuştur. Ancak varyantları ile PD duyarlılığı arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

lncRNA'ların bir alt sınıfına büyük veya uzun genler arası ncRNA'lara (lincRNA'lar) denir. Bu lncRNA'lar yalnızca intergeniktir ve transkripsiyonu gösteren bir kromatin imzasıyla işaretlenmiştir. lincRNA-P21'deki fonksiyonel SNP'ler PD'ye yakınlık ve klinik semptomlar açısından ilişkili bulunmuştur.

7. H19

Son zamanlarda H19 lncRNA'nın birden fazla hastalıkta arttığı ve polimorfizmlerinin olası risk rollerine dikkat çekilmektedir. H19, mesane ve böbrek hücreli karsinom (RCC) riski ile önemli bir ilişkiye sahiptir. Ayrıca lncRNA H19 RA patogenezi ve gelişimiyle alakalı epigenetik mekanizmalardan biridir. Bununla birlikte hakkında yapılan araştırmalar devam etmekte olup nispeten kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

8. TUG1

Taurin tarafından yukarı düzenlenen gen 1 (TUG1), tümör hücrelerinin çoğalmasını sağlayan bir proto-onkogen gibi davranır ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.

TUG1 gen polimorfizmi sistemik lupus eritematozus'ta (SLE) hastalığın seyrininin daha şiddetli olması ve lupus nefritinin artmış riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle TUG1 düzeyinin SLE ve lupus nefritinin tanısall biyobelirteci olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

LncRNA TUG1 ekspresyon düzeyleri ve TUG1 polimorfizmlerinin diz osteoartriti (KOA) riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TUG1, p53 aracılı apoptozu modüle ettiği için kısa vadeli iskemik felç (IS) sonuçlarını tahmin etmek için yeni bir biyobelirteç olabilir.

9. XIST

Kromozomal bozukluklar ve mikrodelsyonlar gibi genetik bozukluklar, lncRNA'ların ekspresyonunda değişikliklere neden olabilir. Bu da hastalıkların belirtilerini veya seyrini etkileyebilir. X-inaktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan lncRNA X-inaktif spesifik transkript (XIST) üzerindeki polimorfizmler, genetik hastalıkların fenotipik ifadelerinde farklılıklara yol açabilir.

10. GAS5

Büyüme durmasına özgü 5 (GAS5) geni farklı boyutlarda ncRNA'ları kodlar. GAS5 birçok kanserde hücre göçünü ve yaşayabilirliğini engellemiştir ve ayrıca prostat kanseri (PC) hücrelerinin radyosensitivitesini kolaylaştırabilir.

Lenf nodu metastazı ve tümör tekrarlama gibi klinik sonuçlar, farklı kanserlerde GAS5 ekspresyonuna bağlıdır. GAS5 ekspresyon seviyeleri, farklı klinik senaryolarda prognostik bir değere sahip olan kanser hücrelerinin epitel-mezen-kimal geçişini (EMT), proliferasyonunu, apoptozunu, invazyonunu ve metastazını düzenler. Çeşitli kaynaklarda akut miyeloid lösemi (AML) prognozu ile GAS5 polimorfizminin ilişkili olduğu bildirilmektedir.

11. HOTTIP

Distal uçtaki HOXA transkripti (HOTTIP) olarak adlandırılan lncRNA, kanserle ilişkili lncRNA'lar arasında oldukça dikkate değer bulunmaktadır.

LncRNA-protein ve lncRNA-miRNA etkileşimleri ve epigenetik modifikasyonlar gibi farklı mekanizmalarla genleri düzenlemektedir. LncRNA HOTTIP, farklı kanser türlerinde önemli bir yukarı regülasyon göstermektedir.

Yeni bir onkojenik lncRNA olan HOTTIP'in, özofageal, gastrik ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca HOTTIP'in Hepatosit karsinomu (HCC) prognozu için bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

12. NEAT1

Nüklear zenginleştirilmiş bol transkript 1 (NEAT1), nispeten daha yeni keşfedilmiş lncRNA'lardan biridir. Ayrıca Virüs İndüklenebilir Kodlamayan RNA (VINC) veya MEN epsilon RNA olarak da bilinir. LncRNA NEAT1 Notch sinyal yolu ve VEGF-A'nın in vitro aktivasyonu ile apoptozu baskılayabilir. Bu nedenle birçok hastalıkla ilişkili olması muhtemeldir.

Bu lncRNA'nın anormal ekspresyonu farklı kanserlerde gözlenir. Oral skuamöz hücreli karsinomlu (OSCC), hastaların tükürüğünde sağlıklı bireylerin oral mukozasına kıyasla artmış ekspresyon görülmüştür. Dolayısıyla, NEAT polimorfizmleri OSCC hastalarının prognozunu etkileyebilir.

Burada ayrıntılı bahsedilenler dışında çeşitli hastalıklarla ilişkili olan oldukça çeşitli lncRNA bulunmaktadır. Örneğin DNA'ya bağımlı bir ADP-ribozilasyon transferazı olan poli (ADP-riboz) (PAR) polimeraz 1 (PARP1), protein ADP-ribozilasyonunu ve modifiye edilmiş proteinlerin performansını düzenlemektedir. Kromatin organizasyonu, transkripsiyonel kontrol, DNA hasar onarımı, kemoterapiye direnç, DNA metilasyonu ve mRNA stabilitesi gibi birçok biyolojik süreçte yer almaktadır. Bu lncRNA'da oluşan SNP'lerin ise birçok kanser ve hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır.

TP73 Antisense RNA 1 (TP73-AS1), birçok kanserde düzenleyici durumda olup, bu lncRNA mide kanseri ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca lncRNA TP73-AS1 gastrik kanser hastalarının prognozunu tahmin etmek için yeni bir belirteç olarak önerilmektedir. NAG7 adı verilen bir diğer uzun intergenik ncRNA00312 (linc00312)'nin, nazofarenks karsinomunun (NPC) prognozu, ilerlemesi ve metastaz için olası bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Sunitinib direnci ile renal hücreli karsinomda aktive edilen lncRNA (LncARSR), böbrek tümörü proliferasyonunu indükleyen hücreleri değiştirerek tümör oluşumuna, ilerlemesine ve tedavi direncine neden olabilmektedir. Bu lncRNA'nın RCC için bir prognostik belirteç olabileceği bildirilmiş olup daha

fazla çalışma ile bu durum aydınlatılabilecektir. Ayrıca, lncARSR'nin aşırı ekspresyonunun STAT3 aracılı yolları aktive ederek, karaciğer kanserinde kanser kök hücrelerini koruyabileceği belirlenmiştir. Çeşitli kanser türleri ile olan ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir. Ürotelyal karsinoma ile ilişkili 1 (UCA1)'de bazı kanser türleri ile ilişkisi araştırılan bir başka lncRNA türüdür.

SNHG5, bir snoRNA konak genini temsil eder ve uzun bir kodlamayan RNA üretir. Küçük nükleolar RNA konak genlerinin (SNHG'ler) ifadesi çeşitli kanser tiplerinde görülebilir. SNHG5 ilk olarak B hücreli lenfomada keşfedilmiştir. Gastrik ve karaciğer gibi kanserlerin ilerlemesi ve gelişiminde potansiyel bir onkogen olarak belirlenmiş olup, gastrik kanser için yeni bir tedavi seçeneği olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır.

Sonuç

LncRNA'lar genetik düzenleme, kromatin yapısının kontrolü, hücresel yanıtlar ve sinyal iletiminde kritik bir rol oynar. Bu RNA'larda görülen SNP'ler, genetik sinyalleri ve hücresel yanıtları etkileyerek hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir.

LncRNA polimorfizmleri, hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynayabilir çünkü bu RNA'lar, genetik materyalin ifade edilme biçimini, hücresel yanıtları ve organizmadaki biyolojik süreçleri etkiler.

LncRNA'lardaki SNP'ler bazı hastalıklar için özeldir ve bu SNP'lerin özel sinyal mekanizmalarında çalışabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu polimorfizmlerin bireyler arasındaki farklılıkları nasıl yönettiğini ve hastalık riskini nasıl artırdığını daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu alandaki ilerlemeler, genetik testlerin ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceği için oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abdi, E., Latifi-Navid, S. (2022). Emerging long noncoding RNA polymorphisms as novel predictors of survival in cancer. *Pathol Res Pract.*, 239, 154165.
- Ali, Y.B., Hasan, N.M., El-Maadawy, E.A., Bassyouni, I.H., El-Shahat, M., Talaat, R.M. (2024). Association between IL-6, miRNA-146a, MALAT1 genetic polymorphisms and risk of rheumatoid arthritis. *Per Med.*, 21(5), 277-294.
- Bell, R.D., Long, X., Lin, M., Bergmann, J.H., Nanda, V., Cowan, S.L., Zhou, Q.,...Miano, J.M. (2014). Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 34(6), 1249-1259.
- Cao, L., Yan, G., Yu, S., Li, F., Su, Z., Hou, X., Xiao, J., Tian, T. (2022). Associations of MALAT1 and its functional single nucleotide polymorphisms with cancer. *Pathol Res Pract.*, 236, 153988.
- Dieter, C., Lemos, N.E., Girardi, E., Ramos, D.T., Pellenz, F.M., Canani, L.H., Assmann, T.S., Crispim, D. (2023) The rs3931283/PVT1 and rs7158663/MEG3 polymorphisms are associated with diabetic kidney disease and markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.*, 50(3), 2159-2169.
- Duan, J., Shen, T., Dong, H., Han, S., Li, G. (2021). Association of the Expression Levels of Long-Chain Noncoding RNA TUG1 and Its Gene Polymorphisms with Knee Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 25(2), 102-110.
- Elert-Dobkowska, E., Stepniak, I., Radziwonik-Fraczyk, W., Jahic, A., Beetz, C., Sułek, A. (2024). SPAST Intragenic CNVs Lead to Hereditary Spastic Paraplegia via a Haploinsufficiency Mechanism. *Int J Mol Sci.* 3, 25(9), 5008.
- El-Sayed, E.H., Fathy, A., Al-Deen Younes, S.E., Al-Shahaly, M.H., Omar, H.H. (2023). Long Non-coding RNA Genes Polymorphisms H19 (rs2251375) and MALAT1 (rs3200401) Association with Rheumatoid Arthritis and Their Correlation with Disease Activity in a Cohort of Egyptian Patients: A Pilot Study. *Biochem Genet.*, 61(6), 2443-2456.
- Ghafouri-Fard, S., Omrani, M.D., Taheri, M. (2020). Long noncoding RNA PVT1: A highly dysregulated gene in malignancy. *J Cell Physiol.*, 235(2), 818-835.
- Hu, J.C., Wang, S.S., Chou, Y.E., Chiu, K.Y., Li, J.R., Chen, C.S., Hung, S.C., ... Yang, S.F. (2021). Associations between LncRNA MALAT1 Polymorphisms and Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 16, 11(9), 1692.
- Ke, C., Feng, X., Li, J., Chen, S., Hu, X. (2022). Association between long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.*, 29, 24(2), 540.
- Krishna, B.M., Garg, P., Ramisetty, S., Subbalakshmi, A.R., Kulkarni, P., Salgia, R., Singhal, S.S. (2024). Comprehensive investigation of long non-coding RNA

- HOTAIR polymorphisms and cancer risk: a current meta-analysis encompassing 96,458 participants. *Sci Rep.*, 30, 14(1), 22670.
- Li, J., Cui, Z., Li, H., Lv, X., Gao, M., Yang, Z., Bi, Y., Zhou, B., Yin, Z. (2018). Long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and susceptibility to cancer: an updated meta-analysis. *Environ Health Prev Med.*, 20, 23(1), 8.
- Liu, X., Wang, L., Wang, Q., Zhao, J., Chang, H., Zhu, R. (2021). Association Between Genetic Variants in the lncRNA-p53 Regulatory Network and Ischemic Stroke Prognosis. *Neurotox Res.*, 39(4), 1171-1180.
- Mattick, J.S., Amaral, P.P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang H.Y., Chen, L.L., Chen, R., ...Wu, M. (2023) Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24, 430–447.
- Moazeni-Roodi, A., Aftabi, S., Sarabandi, S., Karami, S., Hashemi, M., Ghavami, S. (2020). Genetic association between *HOTAIR* gene and the risk of cancer: an updated meta-analysis. *J Genet.*, 99, 48.
- Ozuynuk-Ertugrul, A.S., Kirsan, C.B., Erkan, A.F., Ekici, B., Komurcu-Bayrak, E., Coban, N. (2024). Genetic variants of ANRIL and coronary artery disease: Insights from a Turkish study population. *Gene*, 30, 917, 148475.
- Qian, Y., Shi, L., Luo, Z. (2020). Long Non-coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Front Med (Lausanne)*, 30, 7, 612393.
- Rezaei, O., Tamizkar, K.H., Sharifi, G., Taheri, M., Ghafouri-Fard, S. (2021). Emerging Role of Long Non-Coding RNAs in the Pathobiology of Glioblastoma. *Front Oncol.*, 3, 10, 625884.
- Shadkam, R., Saadat, P., Azadmehr, A., Chehrazai, M., Daraei, A. (2024). Key Non-coding Variants in Three Neuroapoptosis and Neuroinflammation-Related lncRNAs Are Protectively Associated with Susceptibility to Parkinson's Disease and Some of Its Clinical Features. *Mol Neurobiol.*, 61(5), 2854-2865.
- Shou, F., Li, G., Morshedi, M. (2024). Long Non-coding RNA ANRIL and Its Role in the Development of Age-Related Diseases. *Mol Neurobiol.*, 61(10), 7919-7929.
- Statello, L., Guo, C.J., Chen, L.L., Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 22, 96–118.
- Su, S.C., Hsieh, M.J., Lin, C.W., Chuang, C.Y., Liu, Y.F., Yeh, C.M., Yang, S.F. (2018). Impact of HOTAIR Gene Polymorphism and Environmental Risk on Oral Cancer. *J Dent Res.*, 97(6), 717-724.
- Tawfeek, G.A., Kasem, H., Abdallah, E.A., Almulhim, M., Almulhim, A., Albarqi, M., Elzorkany, K.M.A. (2023). Long Non-Coding RNA TUG1 Gene Poly-

- morphism and TUG1 Expression Level as Molecular Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Noncoding RNA*. 19, 9(5), 56.
- Wang, R., Yuan, Q., Wen, Y., Zhang, Y., Hu, Y., Wang, S., Yuan, C. ANRIL: A Long Noncoding RNA in Age-related Diseases. (2024). *Mini Rev Med Chem.*, 24(21), 1930-1939.
- Wang, Y., Zhang, Y., Yang, T., Zhao, W., Wang, N., Li, P., Zeng, X., Zhang, W. (2017). Long non-coding RNA MALAT1 for promoting metastasis and proliferation by acting as a ceRNA of miR-144-3p in osteosarcoma cells. *Oncotarget*. 31,8(35), 59417-59434.
- Yaghoobi, A., Malekpour, S.A. (2024). Unraveling the genetic architecture of blood unfolded p-53 among non-demented elderlies: novel candidate genes for early Alzheimer's disease. *BMC Genomics*. 3,25(1), 440.
- Yang, H. (2021). LncRNA MALAT1 potentiates inflammation disorder in Parkinson's disease. *Int J Immunogenet*. 48(5), 419-428.
- Zhang, T., Luo, J.Y., Liu, F., Zhang, X.H., Luo, F., Yang, Y.N., Li, X.M. (2022). Long noncoding RNA MALAT1 polymorphism predicts MACCEs in patients with myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.*, 7, 22(1), 152.
- Zhang, Z., Gu, M., Gu, Z., Lou, Y.R. (2021). Role of Long Non-Coding RNA Polymorphisms in Cancer Chemotherapeutic Response. *J Pers Med.*, 4, 11(6), 513.



BÖLÜM 42

Başarılı Yaşlanma ve Ruh Sağlığı Okuryazarlığı

Arzu Karakaya¹ & Meryem Koçaş²

¹ Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0001-6258-9656

² Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Süleyman Demirel Üniversitesi, YÖK 100/2000 Halk Sağlığı Doktora Programı
ORCID:0000-0002-7891-6866

*“Yaşlanmak dağa tırmanmaya benzer: yükseldikçe yorulursunuz,
nefesiniz daralır, ama görüşünüz genişler.”*

(Bilir, 2018)

GİRİŞ

Dünya genelinde ve Türkiye’de yaşlı nüfusun artışı, sağlıklı ve aktif yaşanan yılların sayısını artırmaya yönelik düzenlemelerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Özmete, 2016). Bu bağlamda, "yaşlılıkta iyi bir yaşam nedir ve nasıl elde edilebilir?" soruları, yaşlanma sürecine dair tartışmalarda sıkça gündeme gelmektedir (Ehni et al., 2018). İyi bir yaşam kavramının tanımı, kimin tarafından yapıldığına ve bu tanımdan kimin yararlandığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Foster & Walker, 2015).

Birçok akademik ve sosyal çalışma, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini artırmanın önemini vurgulamakta ve bu süreçte ruh sağlığının kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Başarılı yaşlanma, yalnızca fiziksel sağlık değil, aynı zamanda ruhsal ve sosyal refahı da kapsayan bir kavramdır. Yaşlı bireylerin ruh sağlığı, onların bağımsızlıklarını sürdürebilmeleri, sosyal ilişkilerini devam ettirebilmeleri ve genel mutluluk seviyelerini artırabilmeleri açısından önemlidir. Bu çerçevede, bu bölüm, başarılı yaşlanma ve ruh sağlığına dair bir perspektif sunarak, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen önemli unsurları ele alacaktır. Bu unsurlar arasında sosyal destek sistemleri, ruh sağlığı okuryazarlığı gibi faktörler bulunmaktadır. Ayrıca, yaşlı bireylerin ihtiyaçlarına yönelik hizmetlerin geliştirilmesi, toplumun yaşlı bireylere yönelik tutumlarının iyileştirilmesi ve ruh sağlığının korunmasına yönelik politikaların oluşturulması gibi konularda vurgulanacaktır. Bu şekilde, yaşlı bireylerin daha sağlıklı, mutlu ve tatmin edici bir yaşam sürmeleri için gerekli olan koşulları anlamak ve geliştirmek mümkün olacaktır.

1. BAŞARILI YAŞLANMA

Yaşlanma, zamanla hücre ve dokularda meydana gelen hasarın bir sonucu olarak tanımlanmaktadır (Karan & Tufan, 2010). Başka bir deyişle, yaşlanma, organizmanın içsel ve dışsal değişim süreçlerinin toplamını ifade etmektedir (Tufan, 2020). Yaş ilerledikçe, bireylerde fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden gerilemeler gözlemlenmektedir (Bilir, 2018).

Yaşlanma, yaşla ilişkili hastalıkların artması, stresle başa çıkma yeteneğinin azalması (Karan & Tufan, 2010) ve bireylerin zamanla fonksiyonel bağımsızlık-

larını yitirmesi (Orimo et al., 2006) gibi unsurları kapsayan karmaşık ve geri dönüşürülmesi imkansız bir süreci ifade etmektedir (Staudinnger ve Hafner, 2008). Bununla birlikte, "yaşlanma" terimi, değişimi temsil eden nispeten nötr bir anlamı da barındırmaktadır (Vaillant & Mukamal, 2001). Bu bağlamda, bazı yaşlı bireylerin aktif bir yaşam sürerken, diğerlerinin bağımlı bir yaşam tarzı benimseyebileceği vurgulanmaktadır (Bilir, 2018). Yaşlanma süreci, ağaçların ilkbahardan kışa dönüşümüne benzetilmektedir (Vaillant & Mukamal, 2001). Bu çerçevede, yaşlanmayı açıklayan önemli kavramlardan biri "başarılı yaşlanma"dır (Walker, 2018). Başarılı yaşlanma, bireylerin yaşam kalitelerini artırmak ve bağımsızlıklarını korumak için geliştirdikleri stratejileri ifade etmektedir.

Başarılı yaşlanma terimi , gerontoloji alanında sağlıklı yaşlanmanın temel bileşenlerini ve koşullarını belirtmek için kullanılmaktadır (Brown, 2015). Bu kavram, 75 yaşına kadar sağlık ve mutlulukla hayatını devam ettirmek olarak tanımlanmaktadır (Palmore, 1979). Başarılı yaşlanma, hastalıkların olmaması kadar, yaşlanan bireylerin fonksiyonel kapasitelerinin korunmasını da içermektedir (Bilir, 2018). Başarılı yaşlanmanın “Aktivite Teorisi” ve “Bağlantının Kesilmesi Teorisi” şeklinde iki zıt teorisi bulunmaktadır. Bu teoriler aşağıdaki gibi açıklanmaktadır (Havighurst, 1961):

➤ **Aktivite Teorisi**, başarılı yaşlanmanın, orta yaşta edinilen aktivitelerin ve tutumların mümkün olduğunca uzun süre devam ettirilmesi anlamına geldiğini savunmaktadır.

➤ **Bağlantının Kesilmesi Teorisi** ise başarılı yaşlanmanın, aktif yaşamdan gönüllü olarak uzaklaşma sürecini kabul etmek ve bunu istemek anlamına geldiğini öne sürmektedir.

Başarılı yaşlanmayı belirleyen temel faktörler bireyi sosyal, psikolojik ve çevresel açıdan etkileyen unsurlardır. Başarılı yaşlanmayı etkileyen temel faktörler (Özmete, 2016);

- Sağlık hizmetler ve sosyal hizmetler
- Davranışsal faktörler
- Bireysel faktörler
- Fiziksel çevre
- Sosyal faktörler
- Ekonomik faktörler

Bireylerin sağlık hizmetlerini kullanma durumu ve davranışları, başarılı yaşlanma üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Örneğin, sigara kullanımı çözüm sistemi sorunlarına yol açarak bireyin yaşam kalitesini düşürebilir. Öte yandan, düzenli spor yapmak fiziksel sağlığı korur ve yaşlılıkta bağımsız hareket

edebilme kapasitesini artırır; bu da başarılı yaşlanma için kritik bir unsurdur. Sosyal faktörler de yaşlı bireylerin sağlıklı bir şekilde yaşlanmalarında belirleyici bir rol oynayabilir. Sosyal etkileşim eksikliği ve yalnızlık, yaşlı bireylerin ruhsal sağlığını olumsuz etkileyebilir.

Artan yaşam beklentisi ve azalan doğurganlık oranları, sanayileşmiş ülkelerdeki nüfusun yaş dağılımını daha yaşlı yaş gruplarına doğru kaydırmaktadır (Anderson & Hussey, 2000). 65 yaş ve üzeri nüfus, yaşlı nüfus oranını ifade etmektedir (OECD, 2024). Yaşam beklentisi arttıkça, birçok ülkede yaşlı birey sayısında belirgin bir artış gözlemlenmektedir (Day, 1992). Dünya Sağlık Örgütü 2030 yılına kadar dünyadaki her 6 kişiden 1'nin 60 yaş ve üzeri olacağını öngörmektedir (WHO, 2024). Türkiye'de 65 yaş üstü nüfusun toplam yaş içindeki oranı 2018 yılında %8,8 iken, 2023 yılında %10,2'ye yükselmiştir. Bu oran, yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının %10,1 geçmesinin, nüfusun yaşlanmasının bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (TÜİK, 2023). Türkiye, bu değişimle birlikte yaşlanma sürecine girmiştir (Aslan & Hocaoglu, 2017). TÜİK verileri, bu durumu desteklemektedir.

Hindistan ve Çin gibi ülkelerde de yaşlı nüfus oranı artış göstermektedir ve bu durum, dünya genelindeki yaşlı nüfus sayısının artışını etkilemektedir (Bilir, 2018). Güney Asya'daki nüfus, hızla yaşlanma eğilimindedir (Martin, 1990). ABD'de 65 yaş üstü birey sayısının önümüzdeki yıllarda iki katına çıkması beklenmektedir. Bu nüfus artışı, yaşlı bireylerde yaygın olarak görülen bozukluklar için bakım gerektiren hastaların sayısında belirgin bir artışla paralel ilerlemektedir (Berger et al., 2006).

Yaşlı bireylerde sıkça rastlanan sağlık sorunları arasında işitme kaybı, katarakt, refraktif hatalar, sırt ve boyun ağrısı, osteoartrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, bunama (WHO, 2024), obezite (Elia, 2001), kanser (Berger et al., 2006), depresyon (Alexopoulos, 2005; Steffens et al., 2000) yer almaktadır. Özellikle depresif rahatsızlıklar, yaşlı bireyler arasında yaygın olarak görülmektedir (Barua et al., 2011). Yaşla birlikte ruhsal rahatsızlıkların artış gösterdiği gözlemlenmektedir. Bu bağlamda, yaşlı bireylerin ruhsal durumlarını nasıl yönetebildiği önemlidir. Etkili bir ruhsal sağlık yönetimi, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini artıracak ve yaşlanma sürecindeki zorlukları daha iyi başa çıkma olanağını sağlayacaktır. Bu nedenle, yaşlı bireylerin ruhsal sağlık durumları ve bu durumların yönetimi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2. RUH SAĞLIĞI OKURYAZARLIĞI

Ruh sağlığı okuryazarlığı Jorm (2000) tarafından *"ruhsal bozukluklar hakkında tanınmalarına, yönetilmelerine veya önlenmesine yardımcı olan bilgi ve*

inançlar" olarak tanımlanmaktadır (Jorm, 2000). Düşük düzeydeki ruh sağlığı okuryazarlığı, bireylerin yardım arama davranışlarını olumsuz etkileyerek kötü ruh sağlığı sonuçlarını artıran önemli bir etken olarak ortaya çıkmaktadır (Bonabi et al., 2016; Gorczynski et al., 2017). Araştırmalar, halkın çoğunluğunun yaygın ruhsal bozuklukları doğru bir şekilde tanıyamadığını göstermektedir (Coles et al., 2008; Lauber et al., 2003). Düşük ruh sağlığı okuryazarlığı, bireylerin yetersiz bilgi nedeniyle tedavi arayışında gecikmelere, tedavi arayışında azalmaya ve optimum olmayan tedavilerin kullanılmasına yol açabilmektedir (Thompson et al., 2004). Ayrıca, bu durum, kişinin duygusal sorunlarını tek başına çözmesi gerektiği ya da bu tür sorunların tedavi olmaksızın ortadan kalkacağına dair yanlış bir inançla da ilişkilidir (Wells et al., 1994). Bu faktörler, ruh sağlığı okuryazarlığının artırılmasının önemini vurgulamakta ve bireylerin ruhsal sağlıklarını yönetme becerilerini geliştirmeleri için gereken bilgiyi edinmelerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Toplumda ruh sağlığı okuryazarlığının eksikliği, ölümler de dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 450 milyon kişi ruhsal bozukluklardan muzdarip olup, bu durum ruhsal bozuklukların intihar, engellilik, hastalık ve ölüm için bir pandemi kaynağı olduğunu (Tay et al., 2018). Bunun yanı sıra, halkın zihinsel bozukluklara dair zayıf anlayışı, iyileşme süreçlerini geciktirmekte ve tedaviye erişimi kısıtlamaktadır. Düşük düzeyde ruh sağlığı okuryazarlığı, zihinsel bozuklukların yeterince tanınmamasına ve tedavi arayışlarının sıklıkla ertelenmesine neden olmaktadır. Bu gecikmeler, zihinsel sağlık bozukluğu yaşayan bireylerin yıllarca süren iyi yaşam kalitelerinin düşmesine yol açmakta ve hızlı iyileşmeyi engellemektedir (Kayrouz et al., 2015). Tedavi almayan hastaların çoğu, genellikle polis veya mahkeme tarafından zorla ruh sağlığı kurumlarına veya diğer hastanelere transfer edilmektedir (Al-Khafaji et al., 2014). Tedavideki her gecikme, hastanın iyileşmesinin daha uzun sürmesine neden olmaktadır (Golay et al., 2016). Ayrıca, ruhsal sağlık koşulları hakkında bilgi eksikliği, tedaviye gerçekten ihtiyacı olan bireylerin yardım aramasının gecikmesine yol açmakta ve mahrum kalmalarına neden olmaktadır. Bilgisiz olan birçok hasta ve ailesi, tedavi aramak yerine dini liderlerden yardım talep etmekte ve bu durum, ruhsal sağlık koşullarının garip tezahürlerini manevi inançlara bağlamalarına neden olmaktadır (Kayrouz et al., 2015). Sonuç olarak, bireyler psikolojik tedavi alarak iyileşmek yerine, alternatif yollarla iyileşme arayışına girmektedir. Bu durum, ruh sağlığı okuryazarlığının artırılmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Ancak, bu olumsuz durumlar, toplumda artırılmış ruh sağlığı okuryazarlığı ile durdurulabilir ve hatta tersine çevrilebilir. Eğer toplum, ruh sağlığı koşulları hakkında daha iyi bir bilgiye sahip olursa ve bu koşulları tanıyıp uygun ve zamanında tedavi arayışına çıkarsa, birçok hayat kurtarılabilir. Yükseltilmiş ruh sağlığı okuryazarlığı, dünya genelinde ruh sağlığını, mutluluğu ve refahı artırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, halk arasındaki ruh sağlığı okuryazarlığı seviyelerini incelemek oldukça önemlidir (Kayrouz et al., 2015).

3. RUH SAĞLIĞI OKURYAZARLIĞI VE BAŞARILI YAŞLANMA

Sağlıklı veya aktif yaşlanma kavramından başarılı yaşlanma kavramına yönelik kavramsal bir vurgu kayması yaşanmış olsa da, bu tema etrafındaki tartışmalar, büyük ölçüde yaşlı bireylerin sosyal ve ekonomik bir kaynak olarak görülmesiyle birlikte, üretkenliğe ilişkin toplumsal değerler, normlar ve faydalar üzerine yoğunlaşmaktadır (Foster & Walker, 2015). Bu kavramsallaştırma, bireylerin başarılı yaşlanmanın temeli olarak değer verdikleri günlük yaşam işlevlerini yerine getirme yeteneklerini yansıtır (Stephens et al., 2015). Başka bir deyişle, "yaşlanmayla ilişkili acı ve zevklerin dengelenmesi" sürecini ifade etmektedir (Gattuso, 2003). Bu durum önemlidir çünkü 65 yaş üstü bireyler için ruh hali bozukluklarının yıllık yaygınlık oranı yaklaşık %3 ve anksiyete bozukluklarının oranı %8 civarındadır (Byers et al., 2010). Ayrıca, birçok yaşlı yetişkin günlük işlevleri bozacak ve refahı azaltacak kadar ciddi semptomlar yaşamaktadır (Cole & Dendukuri, 2003). Yeterli profesyonel yardım alan yaşlı yetişkinlerin sayısı, ruh sağlığı sorunları yaşayan yetişkinlerin sayısından önemli ölçüde daha düşüktür (Vink et al., 2008; Wuthrich & Frei, 2015). Yaşlanan bir nüfusla birlikte araştırmacılar, ruhsal hastalık yaşayan yaşlı yetişkinlerde dramatik bir artış öngörüyor (Byers et al., 2010). Ancak yaşlı insanların uygun yardıma ulaşmasını sağlayabilecek faktörler konusunda çok az bilgi bulunmaktadır.

Yaşlı insanlardaki ruh sağlığı sorunlarını tanımanın zorluğu, hizmetlere erişimi etkileyebilmektedir (White & Casey, 2017). Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Psikiyatri Örgütü, yaşlı insanların ruh sağlığıyla ilgili devam eden yanlış anlamaları tespit etmiştir (Graham et al., 2003). Birçok insan, ruhsal sağlık bozukluklarını normal yaşlanma sürecinden ayırt edememektedir (Pettigrew et al., 2010; Sarkisian et al., 2003). Bunun yanı sıra, yaşlı bireylerin semptomları genellikle tedavi edilebilir durumların belirtileri olarak değil, yaşlanmanın kaçınılmaz sonuçları olarak algılanmaktadır (Sarkisian et al., 2003). Semptomlarını normal yaşlanma ile ilişkilendiren yaşlı yetişkinlerin yardım arama olasılığı da düşüktür (Wuthrich & Frei, 2015). Ayrıca, yaşlı bireylerin aile üyeleri veya arkadaşları,

depresyondaki yaşı yetişkinleri genç bireylere kıyasla profesyonel yardım almaya teşvik etme konusunda daha az istekli olmaktadır (Mackenzie et al., 2006).

SONUÇ

Yaşı bireyler, çeşitli ruh sağlığı sorunlarıyla karşılaşmakta ve bu durum, onların başarılı bir yaşlanma süreci geçirmelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle yalnızlık ve depresyon, yaşı bireyler arasında sıkça görülen ruh sağlığı sorunlarıdır. Bu nedenle, bireylerin ruhsal durumlarına yönelik çözüm önerileri geliştirebilmeleri büyük önem taşımaktadır. Ruh sağlığı okuryazarlığı, bireylerin ruh sağlıklarıyla ilgili bilgi düzeylerini ifade eder ve bu konuda yükseltilmesi gereken bir farkındalık söz konusudur. Düşük ruh sağlığı okuryazarlığı, ruhsal bozuklukların yeterince tanınmaması ve tedavi edilmemesi sonucunu doğurabilir. Bu durum, tedavi edilmeyen ruh sağlığı sorunlarının daha ağır hale gelmesine, morbidite ve mortalite oranlarının artmasına, bakıcıların karşılaştığı stresin yükselmesine ve en nihayetinde yaşı bireylerde intihar vakalarının artmasına yol açabilir. Bu nedenle, toplumda ruh sağlığı okuryazarlığı seviyelerinin anlaşılması ve bu konuda farkındalık yaratılması, yaşı yetişkinlerde başarılı yaşlanmanın sağlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. Eğitim programları ve toplumsal kampanyalar aracılığıyla, yaşı bireylerin ruhsal sağlıklarına yönelik daha fazla bilgi edinmeleri sağlanmalı, böylece ruh sağlığı sorunlarını tanımaları ve yardım arama konusunda daha istekli olmaları teşvik edilmelidir.

Sonuç olarak, toplum genelinde ruh sağlığı okuryazarlığının artırılması, yaşı bireylerin yaşam kalitesini yükseltmek ve ruh sağlığı sorunlarını azaltmak adına hayati bir adımdır.

KAYNAKÇA

- Al-Khafaji, K., Loy, J., & Kelly, A.-M. (2014). Characteristics and outcome of patients brought to an emergency department by police under the provisions (Section 10) of the Mental Health Act in Victoria, Australia. *International Journal of Law and Psychiatry*, 37(4), 415-419. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2014.02.013>
- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *The lancet*, 365(9475), 1961-1970.
- Anderson, G. F., & Hussey, P. S. (2000). Population Aging: A Comparison Among Industrialized Countries: Populations around the world are growing older, but the trends are not cause for despair. *Health affairs*, 19(3), 191-203. <https://doi.org/https://doi.org/10.1377/hlthaff.19.3.191>
- Aslan, M., & Hocaoglu, Ç. (2017). Yaşlanma ve yaşlanma dönemiyle ilişkili psikiyatrik sorunlar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(1), 53-62.
- Barua, A., Ghosh, M. K., Kar, N., & Basilio, M. A. (2011). Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Annals of Saudi medicine*, 31(6), 620-624. <https://doi.org/https://doi.org/10.4103/0256-4947.87100>
- Berger, N. A., Savvides, P., Koroukian, S. M., Kahana, E. F., Deimling, G. T., Rose, J. H., Bowman, K. F., & Miller, R. H. (2006). Cancer in the elderly. *Transactions of the American clinical and climatological association*, 117, 147.
- Bilir, N. (2018). Yaşlılık tanımı, yaşlılık kavramı, epidemiyolojik özellikler. *Yaşlılık ve Solunum Hastalıkları. Ertürk A, Bahadır A, Koşar F Serisi (ed): TÜSAD Eğitim Kitapları, İstanbul*, 13-31.
- Bonabi, H., Müller, M., Ajdacic-Gross, V., Eisele, J., Rodgers, S., Seifritz, E., Rössler, W., & Rüsch, N. (2016). Mental health literacy, attitudes to help seeking, and perceived need as predictors of mental health service use: a longitudinal study. *The Journal of nervous and mental disease*, 204(4), 321-324.
- Brown, C. A. (2015). Successful aging. *The Encyclopedia of Adulthood and Aging*, 1-5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781118521373.wbeaa214>
- Byers, A. L., Yaffe, K., Covinsky, K. E., Friedman, M. B., & Bruce, M. L. (2010). High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 67(5), 489-496.
- Cole, M. G., & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1147-1156.
- Coles, M. E., Coleman, S., & Heimberg, R. G. (2008). Addressing patient needs: The role of mental health literacy. *American Journal of Psychiatry*, 165(3), 399-399. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07101648>

- Day, J. C. (1992). *Population projections of the United States, by age, sex, race, and Hispanic origin: 1992 to 2050*. US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, Bureau
- Ehni, H. J., Kadi, S., Schermer, M., & Venkatapuram, S. (2018). Toward a global geroethics—gerontology and the theory of the good human life. *Bioethics*, 32(4), 261-268.
- Elia, M. (2001). Obesity in the elderly. *Obesity research*, 9(S11), 244S-248S. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1038/oby.2001.126>
- Foster, L., & Walker, A. (2015). Active and successful aging: A European policy perspective. *The gerontologist*, 55(1), 83-90. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1093/geront/gnu028>
- Gattuso, S. (2003). Becoming a wise old woman: resilience and wellness in later life. *Health Sociology Review*, 12(2), 171-177.
- Golay, P., Alameda, L., Baumann, P., Elowe, J., Progin, P., Polari, A., & Conus, P. (2016). Duration of untreated psychosis: Impact of the definition of treatment onset on its predictive value over three years of treatment. *Journal of psychiatric research*, 77, 15-21.
- Gorczynski, P., Sims-Schouten, W., Hill, D., & Wilson, J. C. (2017). Examining mental health literacy, help seeking behaviours, and mental health outcomes in UK university students. *The Journal of Mental Health Training, Education and Practice*, 12(2), 111-120.
- Graham, N., Lindsay, J., Katona, C., Bertolote, J. M., Camus, V., Copeland, J. R., de Mendonça Lima, C. A., Gaillard, M., Gély Nargeot, M. C., & Gray, J. (2003). Reducing stigma and discrimination against older people with mental disorders: a technical consensus statement. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(8), 670-678.
- Havighurst, R. J. (1961). Successful aging. *The gerontologist*. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1093/geront/1.1.8>
- Jorm, A. F. (2000). Mental health literacy: Public knowledge and beliefs about mental disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 177(5), 396-401.
- Karan, M., & Tufan, F. (2010). Yaşlanma mekanizmaları. *Ege Tıp Dergisi*, 49.
- Kayrouz, R., Dear, B. F., Johnston, L., Keyrouz, L., Nehme, E., Laube, R., & Titov, N. (2015). Intergenerational and cross-cultural differences in emotional well-being, mental health service utilisation, treatment-seeking preferences and acceptability of psychological treatments for Arab Australians. *International journal of social psychiatry*, 61(5), 484-491. <https://doi.org/> <https://doi.org/10.1177/002076401455300>
- Lauber, C., Nordt, C., Falcato, L., & Rössler, W. (2003). Do people recognise mental illness? Factors influencing mental health literacy. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 253, 248-251.

- Mackenzie, C. S., Gekoski, W. L., & Knox, V. J. (2006). Age, gender, and the underutilization of mental health services: The influence of help-seeking attitudes. *Aging and mental health*, 10(6), 574-582. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/13607860600641200>
- Martin, L. G. (1990). The status of South Asia's growing elderly population. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*, 5, 93-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF00116568>
- Orimo, H., Ito, H., Suzuki, T., Araki, A., Hosoi, T., & Sawabe, M. (2006). Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatrics & gerontology international*, 6(3), 149-158.
- Özmete, E. (2016). Türkiye aktif ve sağlıklı yaşlanma araştırması. *TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. Ankara.*
- Palmore, E. (1979). Predictors of successful aging. *The gerontologist*, 19(5_Part_1), 427-431. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/geront/19.5_Part_1.427
- Pettigrew, S., Donovan, R., Pescud, M., Boldy, D., & Newton, R. (2010). Mature adults' attitudes to mental health service utilisation. *Australian Psychologist*, 45(2), 141-150. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/00050060903428228>
- Sarkisian, C. A., Lee-Henderson, M. H., & Mangione, C. M. (2003). Do depressed older adults who attribute depression to “old age” believe it is important to seek care? *Journal of General Internal Medicine*, 18(12), 1001-1005.
- Steffens, D. C., Skoog, I., Norton, M. C., Hart, A. D., Tschanz, J. T., Plassman, B. L., Wyse, B. W., Welsh-Bohmer, K. A., & Breitner, J. C. (2000). Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Archives of general psychiatry*, 57(6), 601-607. <https://doi.org/0-1001/pubs.Arch Gen Psychiatry-ISSN-0003-990x-57-6-yoa9308>
- Stephens, C., Breheny, M., & Mansvelt, J. (2015). Healthy ageing from the perspective of older people: A capability approach to resilience. *Psychology & health*, 30(6), 715-731. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/08870446.2014.904862>
- Tay, J. L., Tay, Y. F., & Klainin-Yobas, P. (2018). Mental health literacy levels. *Archives of psychiatric nursing*, 32(5), 757-763. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apnu.2018.04.007>
- Thompson, A., Hunt, C., & Issakidis, C. (2004). Why wait? Reasons for delay and prompts to seek help for mental health problems in an Australian clinical sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 810-817.
- [Record #64 is using a reference type undefined in this output style.]
- Vaillant, G. E., & Mukamal, K. (2001). Successful aging. *American journal of psychiatry*, 158(6), 839-847. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.839>

- Vink, D., Aartsen, M. J., & Schoevers, R. A. (2008). Risk factors for anxiety and depression in the elderly: a review. *Journal of affective disorders*, 106(1-2), 29-44.
- Walker, A. (2018). Aktif Yaşlanma Kavramı. *Tufan. İ. ve Durak. M.(Editörler), Gerontoloji içinde*, 3-23.
- Wells, J., Robins, L., Bushnell, J., Jarosz, D., & Oakley-Browne, M. (1994). Perceived barriers to care in St. Louis (USA) and Christchurch (NZ): reasons for not seeking professional help for psychological distress. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 29, 155-164.
- White, M., & Casey, L. (2017). Helping older adults to help themselves: the role of mental health literacy in family members. *Aging & mental health*, 21(11), 1129-1137. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1206513>
- Wuthrich, V. M., & Frei, J. (2015). Barriers to treatment for older adults seeking psychological therapy. *International Psychogeriatrics*, 27(7), 1227-1236.
- OECD, 2024 <https://www.oecd.org/en/data/indicators/elderly-population.html> (Erişim tarihi: 28.11.2024).
- WHO, 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (Erişim tarihi: 28.11.2024).
- TÜİK (2023), <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2023-5371> (Erişim tarihi: 28.11.2024).



BÖLÜM 43

Adli Odontoloji

Hatice Kübra Koç Topcuoğlu¹

¹ Öğretim Görevlisi, Karabük Üniversitesi Dişçilik Hizmetleri Bölümü-Ağız ve Diş Sağlığı Programı,
ORCID: 0000-0002-7214-5407

Giriş

Adli odontoloji (adli dişhekimliği); adli olayların aydınlatılmasında, diş dokularının ve diğer oral yapıların analiz edildiği bir bilim dalı olarak karşımıza çıkmaktadır. Diş dokularının biyolojik olarak dayanıklı olması onların ekstrem koşullarda dahi adli süreçlerde güvenilir bir kaynak olarak kullanılabilmelerine olanak sağlar. Özellikle toplu ölümlerde ve yangın, patlama gibi olaylarda diş hekimliği kayıtları, DNA analizleri ve radyografik veriler kritik bir rol oynar (Naves vd., 2023).

Adli odontoloji, diş hekimliği bilgisi ve tekniklerinin adli tıp ve hukuk sisteminde kullanıldığı multidisipliner bir bilim dalıdır ve özellikle kimliklendirme, travma sonrası dental değerlendirme ve ısırık izi analizlerinde önemli rol oynamaktadır (Pretty ve Sweet, 2001).

Adli Odontolojinin Tarihsel Gelişimi

Adli dişhekimliğinin geçmişi tarih öncesi dönemlere kadar uzanmakla birlikte modern anlamda gelişmeye başlaması 1898 yılında Dr. Oscar Amoedo'nun yayımladığı *L'Art Dentaire en Médecine Légale* adlı eserine dayanmaktadır. Bu kitap, adli dişhekimliğinin ilk kapsamlı bilimsel incelemesi olarak karşımıza çıkar (M. C. Zarranz, 1999). Özellikle büyük felaketlerde kurbanların kimlik tespitlerinin yapılmasıyla ve adli vakalarda ısırık izi analizleriyle daha da önem kazanmıştır (Kieser vd., 2002).

Rusya'da 19. yüzyılda Gilyariy Ivanovich Vilga tarafından yayımlanan *Dişlerin Adli Tıpta Yeri* adlı tezle ise akademide yer almaya başlamıştır. Bu tez çalışması, travmatik diş yaralanmaları ve ısırık izi analizleri gibi konulara odaklanarak bu disiplinin temelini oluşturmuştur (Bondar', 2023).

1897'de Paris'te gerçekleşen ve yüzlerce kişinin hayatını kaybettiği Bazar de la Charité yangınında dental restorasyonlar ve diş kayıtları kimlik tespitinde delil olarak kullanılmış ve bu olay adli dişhekimliğinin kitlesel felaketlerdeki önemini ortaya koymuştur. Bazar de la Charité yangını bu disiplinin gelişiminde bir dönüm noktası olarak sayılabilmektedir (Peridis, 2017).

Teknolojik gelişmelerle birlikte gelişimini sürdüren bu bilim dalı; 1930'larda Zagreb'de meydana gelen tren kazasında toplu kimliklendirme çalışmalarında uluslararası uzmanların da yer almasıyla küresel gelişimini hızlandırmıştır (Brkić, 2014).

Ayrıca 21. yüzyılda ortaya çıkan DNA teknolojisi, dental dokuların kimliklendirme amacıyla adli araştırmalarda kullanımında devrim niteliğinde öneme sahiptir (Silva vd., 2007).

Adli Odontolojinin Uygulama Alanları

Adli odontoloji, diş hekimliği bilgisi ve tekniklerinin adli tıp ve hukuk sistemine uygulanmasını içermektedir. Bu disiplin, bireylerin kimliklendirilmesi, suçların çözülmesi ve adli delillerin değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. Uygulama alanları ise şu şekilde sıralanabilir:

1. Kimlik Tespiti

Özellikle kitlesel feleketler sonrasında yaşanan kimliklendirme problemlerinde adli süreçlerin çözümü zor olmakta ve zaman alabilmektedir. Bu aşamada adli odontolojinin kullanımı; dişlerin dayanımı ve DNA analizi avantajının olmasından dolayı süreci çözümleyici bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dişlerin çeşitli fiziksel faktörlerden ve dış etkenlerden (yanma, çürüme, travma vb.) fazla etkilenmemeleri, uzun süre dayanıklılıklarını korumaları nedeniyle kimliklendirme çalışmalarında diğer vücut yapılarına oranla daha avantajlı olduğu bilinmektedir (Karaman, 2020).

Kimlik tespitinde kullanılan yöntemler şunlardır:

Radyograflar ve fotoğraflar: Ante-mortem (ölüm öncesi) ve post-mortem (ölüm sonrası) radyografik karşılaştırmalar, kron ve kök yapılarını değerlendiren radyografik yöntemler, kimliklendirme için temel araçlardır (Singal ve Sharma, 2018).

Dental protezler: Dişlere uygulanmış protezlerin ya da dolgu materyallerinin özelliklerinden faydalanılarak kimlik tespiti yapılmaya çalışılmaktadır (Yaşar ve ark., 2001).

Dental implantlar: Seri numaraları ve üretim bilgileri sayesinde bireyin kimliğini tespit etmede yardımcı olmaktadır (El-Bakary vd., 2010).

Dijital Radyografi ve 3D Görüntüleme: Dijital teknolojiler, kimliklendirme sürecinde doğruluğu ve hızı artırmaktadır (Panchbhai, 2011).

2. Isırık İzi Analizi

Isırık izi analizi, adli dişhekimliğinde suç çözümüne katkı sağlayan, özellikle de cinsel saldırı ve cinayet vakalarında kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Suç mahallinde bulunan izlerin, failin diş yapısıyla karşılaştırılması esasına dayanır (Bernitz vd., 2006).

Isırık izlerinin yüksek çözünürlüklü fotoğraflarla belgelenmesi ve dijital analiz için hazırlanması, 3D tarama ve görüntüleme teknolojilerinin kullanımı, izlerin şekil ve derinlik analizini yaparak suçlunun diş özelliklerini belirlemede yardımcı olmaktadır (Machado vd., 2017).

3. Yaş ve Cinsiyet Tahmini

Dişlerin gelişim aşamaları ve morfolojik özellikleri, yaş ve cinsiyet belirlemede kullanılabilir (Gupta, 2011).

Yaş Tahmini:

Demirjian Yöntemi: Dişlerin gelişimsel aşamalarına dayalı olarak yaş tahmini yapılır ve özellikle çocuklarda sıklıkla kullanılır (Duangto vd., 2016).

Willems Yöntemi: Çocuklarda yaş tahmini için diş gelişim aşamalarını kullanarak radyografik inceleme yoluyla yüksek doğruluk sağlayan bir protokoldür. Yapılan çalışmalarda, Demirjian yönteminin optimizasyonu ile hata oranlarını azalttığı ve popülasyona özel uyarlanabilirlik sunduğu gösterilmiştir (Duangto vd., 2016).

Brezilya, Mısır ve Avrupa'daki çalışmalar, yönteminin %98'den fazla doğrulukla uygulandığını göstermektedir (El-Bakary vd., 2010).

Bunun yanı sıra, 3D radyografi ve yapay zeka teknolojileri ile entegre edildiğinde, yöntemin doğruluk oranlarının daha da artabileceği öngörülmektedir (Queiroz vd., 2016).

Tomografi ile Yaş Tahmini: Bilgisayarlı tomografi kullanılarak diş ve pulpa hacimlerinin analiz edilip yaş tahmini yapılması esasına dayanmaktadır (Queiroz vd., 2016).

Cinsiyet Belirleme:

Dişlerden elde edilen DNA analizi ile bireyin cinsiyeti de belirlenebilmektedir (Beeula vd., 2022).

4. Travma ve Hukuki İncelemeler

Çene travmaları veya dental yapılar üzerindeki şiddet izleri, adli süreçlerde delil niteliği taşımaktadır. Çene kırıkları ve dental yapıdaki şiddet izleri, aile içi şiddet ya da trafik kazaları gibi durumlarda olayın niteliğini ortaya koyabilir (Kieser vd., 2002).

Adli Odontolojide Teknolojik Gelişmelerin Rolü

Adli odontolojide teknolojik gelişmeler, doğruluk ve hız açısından önemli katkılar sağlamıştır. Bu teknolojilerden bazıları aşağıda sıralanmıştır:

Yapay Zeka ve Makine Öğrenimi

Yapay zeka teknolojileri, özellikle yaş tahmini, ısırık izi analizi ve dental yapıların dijital modellemesi gibi alanlarda etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Otomasyon teknolojileri sayesinde adli odontoloji süreçlerindeki insan hatası riski minimize edilmiş, analizler daha hızlı ve güvenilir hale gelmiştir (Khana-gar vd., 2020).

3D Görüntüleme ve Modelleme Teknikleri

Diş ve çene yapılarını detaylı bir şekilde analiz etmeye olanak sağlayan 3D tarama teknolojileri, kimliklendirme sürecinde karmaşık vakaların çözümüne yardımcı olmaktadır.

Bu yöntem, ısırık izlerinin şekil, boyut ve derinlik analizini de mümkün kılmaktadır (Machado vd., 2017).

Dijital Radyografi ve Tomografi

Dijital radyografi, dişlerin ve çene yapılarının detaylı görüntülenmesine olanak tanır. Bu teknoloji, ante-mortem ve post-mortem kayıtların karşılaştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

Tomografi cihazları ise diş ve pulpa hacmi oranlarını ölçerek yaş tahmininde yüksek doğruluk sağlamaktadır (Queiroz vd., 2016).

Moleküler Biyoteknoloji ve DNA Analizi

Diş pulpasından elde edilen DNA, ekstrem koşullarda bile dayanıklılığını koruyarak kimliklendirme sürecinde güvenilir sonuçlar sağlamaktadır.

Salivadan alınan DNA ise, failin kimliğini doğrulamak için kullanılabilir. Özellikle mitokondriyal DNA'nın dayanıklılığı, bu yöntemlerin tercih edilmesini sağlamaktadır (Ohtani ve Yamamoto, 2010).

Adli Odontolojinin Uygulama Alanları: Vaka Örnekleri

Adli odontolojinin etkinliği, gerçek hayatta çözülmüş bazı vakalarla daha iyi anlaşılmaktadır. Bu alanda kullanılan yöntemler ve vaka örnekleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Kimliklendirme Çalışmaları

2011 Japonya Depremi ve Tsunami Felaketi: Bu doğal afette, dental kayıtlar ve radyografiler, cesetlerin kimliklendirilmesinde kritik rol oynamıştır. Çürümüş ve ileri derecede tahrip olmuş cesetlerde dişlerin dayanıklılığı büyük bir avantaj sağlamıştır (Forrest, 2019).

1985 Mexico City Depremi: Deprem sonrası kaybolan kişilerin kimliklendirilmesinde dental kayıtlar önemli bir araç olarak kullanılmıştır. Bu süreçte otopsilerden alınan diş radyografileri ve protezlerin özellikleri karşılaştırılmıştır (Malik vd., 2022).

2. Isırık İzi Analizi

Ted Bundy Davası (1979): Seri katil Ted Bundy, kurbanlarından birinin vücudunda bulunan ısırık izlerinin, Bundy'nin diş yapısıyla eşleşmesi sayesinde mahkûm edilmiştir. Bu dava, adli odontolojide ısırık izi analizinin önemini dünya çapında göstermiştir (Jurel, 2012).

Florida Isırık İzi Vakası (2001): Cinsel saldırı ve cinayetle suçlanan bir kişinin ısırık izleri, kurbanın vücudunda tespit edilmiş ve tükürükten elde edilen DNA analiziyle failin kimliği doğrulanmıştır (Beeula vd., 2022).

3. Yaş ve Cinsiyet Tahmini

Massachusetts Kimliklendirme Vakası (1990): Çürümüş bir cesedin yaş ve cinsiyeti, dişlerin gelişim aşamaları ve kök yapıları incelenerek belirlenmiştir. Bu tahmin, kimliklendirme sürecinde kritik bir ipucu sağlamıştır (Gupta, 2011).

4. Toplu Felaketlerde Kullanım

2004 Hint Okyanusu Tsunamisi: Felakette hayatını kaybedenlerin kimliklendirilmesi için dental kayıtlar ve radyografilerden yararlanılmıştır. Uluslararası standartlar ve Interpol DVI (Disaster Victim Identification) protokolleri, bu süreçte etkin bir şekilde kullanılmıştır (Forrest, 2019).

9/11 İkiz Kule Saldırıları: 11 Eylül 2001'de gerçekleşen terör saldırılarında, tanınamayacak durumda olan cesetlerin kimliklendirilmesi sürecinde dental analiz en etkili yöntemlerden biri olarak kullanılmıştır (Malik vd., 2022).

Türkiye'de Örnek Vaka Çalışmaları

Türkiye'de adli odontolojinin kullanımına yönelik doğrudan belgelenmiş örnek sayısı sınırlı olsa da bazı önemli vakalarda bu disiplinin katkıları gözlemlenmiştir:

1. Van Depremi (2011):

Deprem sonrası kimliği belirsiz cesetlerin kimliklendirilmesinde dental kayıtlar ve dental radyografiler önemli bir rol oynamıştır. Ancak Türkiye’de merkezi bir dental kayıt sisteminin eksikliği, kimliklendirme sürecinde zorluklara neden olmuştur (Berketa vd., 2012).

2. Marmara Depremi (1999):

Marmara Depremi sırasında, uluslararası uzmanların da yardımıyla dental analizlere dayalı kimliklendirme çalışmaları yapılmıştır. Dişlerin ve çene yapısının dayanıklılığı, kimliklendirme sürecinde önemli avantajlar sağlamıştır. Felaket sonrası uluslararası iş birliği, dental yapıların tanımlanmasında etkin bir rol oynamıştır (Forrest, 2019).

3. Cinsel Saldırı Vakaları:

Türkiye’de bazı cinsel saldırı vakalarında, failin diş yapısıyla uyumlu ısırık izleri gibi delillerin analizi yapılmıştır. Ancak, ısırık izi analizine yönelik standartlaşmanın eksikliği bu süreci sınırlandırmıştır (Jurel, 2012).

Karşılaşılan Zorluklar ve Etik Sorunlar

Adli odontoloji uygulamalarında karşılaşılan zorluklar ve etik sorunlar, bilimsel güvenilirlikten veri yönetimine kadar çeşitli başlıklarda ele alınabilir. Bu sorunlar, adli odontolojinin etkinliğini sınırlayabilir ve etik tartışmalara yol açabilir.

Bilimsel ve Teknik Zorluklar

Sübjektif Yorumlama Sorunu: Özellikle ısırık izi analizinde, sonuçlar genellikle gözlemciye bağlıdır. Standart bir değerlendirme yöntemi olmaması, bu süreci tartışmalı hale getirmektedir (Kavitha vd., 2009).

Isırık izi analizindeki metodolojik farklılıklar, adli süreçlerde hatalı kararlar alınmasına da yol açabilir (Bowers, 2004).

Dental Kayıt Eksikliği: Türkiye dahil birçok ülkede bireylerin dental kayıtlarının eksikliği veya düzensiz tutulması, kimliklendirme çalışmalarını zorlaştırmaktadır. Düzenli diş kayıtlarının bulunmaması, toplu felaketler gibi olaylarda sürecin uzamasına ve hatalara neden olmaktadır (Priyadarshini ve Sahoo, 2019).

Yöntemlerin Güvenilirliği: Isırık izi analizi gibi yöntemlerin bilimsel geçerliliği ve tekrarlanabilirliği sıklıkla sorgulanmaktadır. Bu durum, mahkemelerde delil olarak kabul edilmesini sınırlandırmaktadır (Johnson ve Joseph, 2016).

Etik Sorunlar

Mahremiyet ve Gizlilik: Adli odontoloji uygulamaları, bireylerin özel dental kayıtlarını içermektedir. Bu bilgilerin korunması, bireylerin mahremiyet hakları açısından kritik öneme sahiptir (Forrest, 2019).

Yanlış Tanımlama Riski: Yanlış kimliklendirme durumları, hem kurbanlar hem de aileleri için ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu durum, mesleki sorumluluğun önemli bir etik boyutudur (Kavitha vd., 2009).

Adil Yargılanma Hakkı: Adli odontolojide elde edilen kanıtların, bireylerin adil yargılanma hakkını ihlal etmeden kullanılması gereklidir. Bu durum, etik standartların temel bir gerekliliğidir. Adli odontolojide elde edilen delillerin hukuki süreçlerde doğru bir şekilde kullanılmaması, bireylerin adil yargılanma hakkını ihlal edebilir (Rai ve Kaur, 2013).

Hukuki ve Sosyal Sorunlar

Uluslararası Standartların Eksikliği: Özellikle toplu felaketlerde kullanılan kimliklendirme yöntemlerinin uluslararası düzeyde standartlaştırılmaması, iş birliğini zorlaştırmaktadır (Berketa vd., 2012).

Hukuki Kabul: Adli odontolojinin bilimsel yöntemlerinin her zaman mahkemelerde kabul görmemesi, kanıtların geçersiz sayılmasına yol açabilir (Forrest, 2019).

Teknolojik Zorluklar

Yeni Teknolojilere Uyum: Yapay zeka ve 3D modelleme gibi modern teknolojilerin uygulanması, süreçleri hızlandırma potansiyeline sahiptir. Ancak bu teknolojilerin etkinliği ve güvenilirliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır (Mohammad vd., 2022).

Ekipman ve Eğitim Eksikliği: Özellikle gelişmekte olan ülkelerde modern ekipman eksikliği ve uzman sayısının yetersizliği, adli odontolojinin etkinliğini sınırlamaktadır (Khanagar vd., 2020).

Türkiye’de Adli Odontolojiyi Geliştirme Önerileri

Adli odontolojinin Türkiye’deki uygulamaları, küresel standartlara göre henüz gelişim aşamasında olsa da bu alanda ilerleme kaydedilmesi mümkündür. Aşağıda Türkiye’de adli odontolojinin geliştirilmesi için bazı öneriler sunulmuştur:

Türkiye’de adli odontolojinin etkinliğini artırmak için uygulanabilecek stratejik adımlar şunlardır:

1. Ulusal Dental Kayıt Sistemi Kurulması

Bireylerin dental kayıtlarının düzenli ve standart bir şekilde tutulacağı bir ulusal sistem oluşturulmalıdır. Bu sistem, toplu felaketlerde ve bireysel kimliklendirme vakalarında süreci hızlandıracak ve doğruluğu artıracaktır.

Türkiye’de tüm bireylerin dental kayıtlarının düzenli ve standart bir şekilde tutulduğu bir ulusal sistem geliştirilmelidir. Bu sistem, toplu felaketlerde kimliklendirme sürecini hızlandıracaktır.

2. Eğitim Programlarının Geliştirilmesi

Diş hekimliği fakültelerinde adli odontoloji dersleri zorunlu hale getirilmeli ve bu alanda uzmanlaşma programları oluşturulmalıdır.

Adli tıp ve hukuk fakültelerinde adli odontolojiye dair temel eğitimler verilmelidir.

Adli odontoloji alanında uzmanlaşmaya yönelik yüksek lisans veya doktora programları oluşturulmalıdır.

3. Modern Teknolojilere Yatırım

Yapay zeka, dijital radyografi ve 3D modelleme gibi ileri teknolojilere erişim artırılmalı ve bu teknolojiler, adli odontoloji süreçlerinde etkin bir şekilde kullanılmalıdır. Bu teknolojilerin ülke genelinde kullanılabilirliğini artırmak için ekipman sağlanmalı ve uzman eğitimi verilmelidir.

Moleküler biyoteknoloji ve DNA analizi konusunda altyapı geliştirilmelidir.

4. Multidisipliner İş Birlikleri

Adli odontoloji, adli tıp, diş hekimliği ve hukuk alanlarındaki uzmanlar arasında sıkı bir iş birliği gerektirir. Multidisipliner yaklaşım, süreçlerin doğruluğunu artıracaktır.

5. Uluslararası Standartlara Uyum

Adli odontolojinin uluslararası standartlara uygun olarak geliştirilmesi, hem Türkiye’deki hem de küresel uygulamalarda iş birliğini kolaylaştıracaktır. Özellikle toplu felaketlerde uluslararası standartlara uygun yöntemlerin uygulanması teşvik edilmelidir.

Sonuç

Adli odontoloji, kimliklendirme ve adli olayların çözümünde vazgeçilmez bir bilim dalıdır. Teknolojik gelişmeler, bu alanın etkinliğini artırırken, Türkiye’de ise eğitim ve altyapı eksikliklerinin giderilmesi gerekmektedir. Ulusal bir dental kayıt sisteminin kurulması, adli dişhekimliği uygulamalarının doğruluğunu ve etkinliğini büyük ölçüde artıracaktır.

Gelecekte adli odontolojinin daha etkin bir şekilde uygulanabilmesi için yapay zeka ve biyoteknolojik yeniliklerin entegre edilmesi, ulusal kayıt sistemlerinin oluşturulması ve uzmanlaşmaya yönelik eğitim programlarının yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Beeula, A., Shamala, S., & Pavithra, T. (2022). Forensic odontology and its prevailing advancement. *International Journal of Forensic Odontology*.
- Berketa, J., James, H., & Lake, A. (2012). Forensic odontology involvement in disaster victim identification. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 8(2), 148-156. doi:10.1007/s12024-011-9279-9.
- Bernitz, H., van Niekerk, P., Solheim, T., & Blaauw, A. (2006). Forensic odontology: Identification of human remains. *International Journal of Legal Medicine*, 120(3), 134-136.
- Bondar', V. (2023). About teeth in forensic medicine. 120 years since G.I. Vilga defended Russia's first doctoral dissertation on forensic dentistry. *Russian Journal of Forensic Medicine*.
- Bowers, C. M. (2004). Problem-solving in forensic odontology: Bite marks and beyond. *Journal of Forensic Sciences*, 49(5), 1225-1228.
- Brkić, H. (2014). FORENSIC SCIENCE:: 20 YEARS OF FORENSIC DENTISTRY AT THE UNIVERSITY OF ZAGREB, 1994-2014. *Acta Stomatologica Croatica*, 48, 96-98.
- Duangto, P., Janhom, A., Prasitwattanaseree, S., Mahakkanukrauh, P., & Iamaroon, A. (2016). Age Estimation Methods in Forensic Odontology. *Journal of Dentistry Indonesia*, 23, 74-80.
- El-Bakary, A., Hammad, S., & Mohammed, F. (2010). Dental age estimation in Egyptian children, comparison between two methods.. *Journal of forensic and legal medicine*, 17 7, 363-7 .
- Forrest, A. (2019). Forensic odontology in DVI: Current practice and recent advances. *Forensic Sciences Research*, 4(4), 316-330.
- Gupta, S. (2011). Newer bio-indicators in forensic odontology. *Medico-Legal Update*, 11(1), 59-60.
- Johnson, A., & Joseph, S. E. (2016). Forensic odontology and its limitations: Review. *International Journal of Approximate Reasoning*, 4(3), 1223-1225.
- Jurel, S. (2012). Forensic odontostomatology: An overview. *Journal of Forensic Research*.
- Karaman, F. (2020). Adli diş hekimliğinde güncel yaklaşımlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.
- Kavitha, B., Einstein, A., Sivapathasundharam, B., & Saraswathi, T. (2009). Limitations in forensic odontology. *Journal of Forensic Dental Sciences*, 1(1), 8-11.
- Khanagar, S., Vishwanathaiah, S., & Naik, S. (2020). Application and performance of artificial intelligence technology in forensic odontology. *Legal Medicine*, 48.

- Kieser, J. A., Bernitz, H., & van Niekerk, P. (2002). Challenges in bite mark analysis. *Forensic Science International*, 127(1–2), 141–147.
- Malik, S., Pillai, J. P., & Malik, U. (2022). Forensic genetics: Scope and application from forensic odontology perspective. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 26(4), 558–563.
- Mohammad, N., Ahmad, R., & Kurniawan, A. (2022). Applications of artificial intelligence technology in forensic odontology. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 5. doi:10.3389/frai.2022.1049584.
- Neves, J. A., Lopes, L., Machado, V., Botelho, J., Delgado, A., & Mendes, J. (2023). Evidence of Age Estimation Procedures in Forensic Dentistry: Results from an Umbrella Review. *Medicina*.
- Ohtani, S., & Yamamoto, T. (2010). Age Estimation by Amino Acid Racemization in Human Teeth. *Journal of Forensic Sciences*, 55.
- Panchbhai, A. (2011). Dental radiographic indicators, a key to age estimation. *Dento maxillo facial radiology*, 40(4), 199–212.
- Peridis, O. K. (2017). Bitemarks and evidence in forensic odontology. *J Forensic Sci Crim Investig*.
- Pretty, I. A., & Sweet, D. (2001). The use of dental evidence in forensic odontology. *Forensic Science International*, 124(2–3), 154–156.
- Priyadarshini, S. R., & Sahoo, P. (2019). Human identification using forensic odontology: A review. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. doi:10.5958/0973-9130.2019.00595.4.
- Queiroz, C. L., Silva, R. F., & Rha, S. (2016). Computed Tomography Use on Age Estimation in Forensic Dentistry: A Review. *Journal of Applied Oral Science*, 15, 156–161.
- Rai, B., & Kaur, J. (2013). Forensic odontology: History, scope, and limitations.
- Rezende Machado, A. L., Dezem, T. U., Bruni, A., & Alves da Silva, R. H. (2017). Age estimation by facial analysis based on applications available for smartphones. *The Journal of Forensic Odonto-Stomatology*, 35(2), 55–65.
- Silva, R. H. A., Sales-Peres, A., Nogueira de Oliveira, R., Toledo de Oliveira, F., & Sales-Peres, S. (2007). USE OF DNA TECHNOLOGY IN FORENSIC DENTISTRY. *Journal of Applied Oral Science*, 15(3), 156–161.
- Singal, K., & Sharma, N. (2018). Dental radiology: an adjunctive aid in age estimation. *Journal of Research in Dentistry*, 5, 90–94.
- Yaşar, Z. F., Büken, E., & Tekindal, M. A. (2016). Demirjian Metodu Farklı Ülkelerde Yaş Tayininde Kullanılabilir mi?. *Adli Tıp Bülteni*, 21(3), 144–152.
- Zarranz, M. C. (1999). [Dr. Oscar Amoedo's book and its influence on the creation of the Forensic Dental Institute in Japan]. *Revista del Museo de la Facultad de Odontologia de Buenos Aires*, 14(28), 19–20.



BÖLÜM 44

Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar

*Buğrahan Atıcı¹ & Ayşe Şebnem Erenler² &
Önder Otlı³*

¹ Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.B.D., <https://orcid.org/0000-0002-9665-0117>

² Doç.Dr., Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyoloji A.B.D., <https://orcid.org/0000-0002-1786-5022>

³ Dr. Öğr. Üyesi, Turgut Özal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.B.D., <https://orcid.org/0000-0001-5958-7609>

1. Endoplazmik Retikulum (ER)

ER, Porter ve arkadaşları tarafından 1945 yılında ilk elektron mikroskobu çalışmaları sırasında fare fibroblastlarında bulunmuştur. ER yaklaşık 50-60 Å kalınlığında birim zarla çevrili bir organeldir ve toplam hücre zar yüzeyinin yarısından fazlasını oluşturur. Yapısal olarak keseciklerden, lamellerden, tübüllerden ve yassı tünellerden oluşur (Albert vd., 2008).

ER' in standart bir yapısı olmayıp büyüklüğü hücrenin yapısına ve görevine göre değişkenlik gösterir. Hücrenin ihtiyacına göre lamel ve tübül sayısını artırabilir. Yumurta hücrelerinde, spermatositlerde, olgun alyuvarlarda, trombositlerde ve embriyonik hücrelerde ya çok az bulunur ya da hiç bulunmazken salgı yapan hücrelerde çok daha fazla yapılanma gösterir (Pollard vd., 2017). Endoplazmik retikulum, morfolojik ve fonksiyonel olarak birbirinden ayrılan iki farklı yapı göstermektedir: Düz ER ve Granüllü ER.

1.1. Düz Endoplazmik Retikulum (DER)

ER zarının üzerinde ribozom bulundurmeyan bölümü düz (agranüler) endoplazmik retikulum (DER) olarak adlandırılır. Tübüler yapıda olmakla birlikte sitozol içerisinde sık ve ağsı bir yapı oluştururlar.

Hücre içerisinde çok önemli görevler üstlenen bu organel, hücre membran bileşenlerinin çoğunun üretim merkezidir. Özellikle membran fosfolipitlerinin, hem membran bileşeni hem de steroid hormonların prekürsörü olan kolesterol sentezi DER' de gerçekleşir. Aynı zamanda gliserofosfolipitler ve seramid için de temel sentez organelidir. Hücre içi lipid üretim merkezi olmasının yanı sıra GER' de sentezlenen proteinler ile lipidlerin entegrasyonunu sağlayarak karaciğerde sentezlenen lipoproteinler gibi hücre dışına salınan lipidlerde burada sentezlenir (Albert vd., 2008). ER, değişen hücresel lipid konsantrasyonlarına uyum sağlamak için membran yapısını dinamik olarak değiştirir. ER, kolesterol homeostazisini sağlayan kolesterol sensörlerini (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein ailesini - SREBP) içerir (Brown ve Goldstein, 1999). Bu kısım ayrıca hücre zarı lipid bileşenlerinin, yani steroller, sfingolipidler ve fosfolipidlerin sentezini katalize eden enzimlere de ev sahipliği yapar (Fagone ve Jackowski, 2009). ER membranına lokalize enzimler tarafından üretilen öncül moleküller daha sonra yapısal lipidlere, sterollere, steroid hormonlarına, safra asitlerine, doklikollere, prenol donörlerine ve hücre metabolizması için anahtar işlevlere sahip sayısız izoprenoid türe dönüştürülür (Patwardhan vd., 2016; So vd., 2012).

DER' in başka bir görevi de, özellikle karaciğer hücrelerinde ilaçları, zehirleri ve yabancı maddeleri suda çözülebilir zararsız maddeler haline dönüştürmek ve vücuttan uzaklaştırmaktır (detoksifikasyon).

Ca^{+2} , gen ekspresyonu, protein sentezi ve sekresyonu, hücre proliferasyonu, kas kasılması ve gevşemesi, metabolizma ve apoptozda önemli rol oynayan, birçok hücre içi ve hücre dışı sinyal ağlarında ikincil bir haberci olarak yer alır (Clapham, 2007). ER, Ca^{+2} depolaması için ana hücresel bölüm olarak görev alır. Buna bağlı olarak Ca^{+2} seviyelerinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar ve karşılıklı olarak birçok ER işlevi Ca^{+2} bağımlı bir şekilde gerçekleştirilir. Böylece tüm hücrenin kalsiyum homeostazını düzenler (Meldolesi ve Pozzan, 1998).

Ayrıca hepatositlerde glikojen depolanması, içerisinde katalaz ve çeşitli oksidazların bulunduğu peroksizomların yapımı, safra üretimi, bağırsak mukoza hücrelerinde lipitlerin iletimi ve midede asit salgılanması diğer görevleri arasında sayılabilir (Özban, 1994).

1.2. Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER)

ER zarı üzerinde yapılan elektron mikroskopisi incelemelerinde üzerinde ribozom bulundurarak benekli bir yapıya sahip olan bölge granüllü endoplazmik retikulum (GER) olarak adlandırılmıştır. GER zarının sitoplazmik yüzeyinde ribozomların zar yüzeyine büyük alt birimlerinden bağlanmasını sağlayan riboforin I ve riboforin II adı verilen iki transmembran (integral) protein bulunmaktadır. Bu iki glikoprotein DER zarında bulunmadığı için ribozomlar buraya bağlanamaz.

GER genel itibari ile 400-700 Å çapında büyüklü küçüklü lamellar yapıdan oluşur (Özban, 1994). GER genel olarak protein sentezinin fazla miktarda gerçekleştiği hücrelerde diğer hücrelere göre çok daha üstün bir yapılanma gösterir.

Bir hücrede protein sentezi, transkripsiyon sonrasında sentezlenen mRNA'nın translasyona uğramak için ribozomlara bağlanması ile başlar. Bu noktada mRNA'nın hangi ribozoma bağlanacağı büyük önem arz eder. Çünkü bir proteinin sentez yeri, proteinin gönderileceği yer ve görevleriyle ilgilidir. Sitoplazmik ribozomlarda hücre dışına sekrete edilen veya membranlarda ve bazı organelde görev alacak proteinlerin sentezi yapılırken, ER'e bağlı ribozomlarda ise genellikle hücre dışına sekrete edilen veya membranlarda ve bazı organelde görev alacak proteinlerin sentezi gerçekleşir. ER'e gidecek mRNA'ların N-terminal bölgesinde proteinin nereye bağlanacağını belirleyen bir sinyal kodu vardır. Bu sinyal koduna sahip mRNA'ların bağlandığı ribozomlar ER'e tutunur ve sentezlenen proteinler ER lümenine aktarılır. Sentezlenen proteinler

burada posttranslasyonel modifikasyonlara uğrayarak görev alacakları bölgelere gönderilirler (Watson, 2015).

2. ER STRESİ

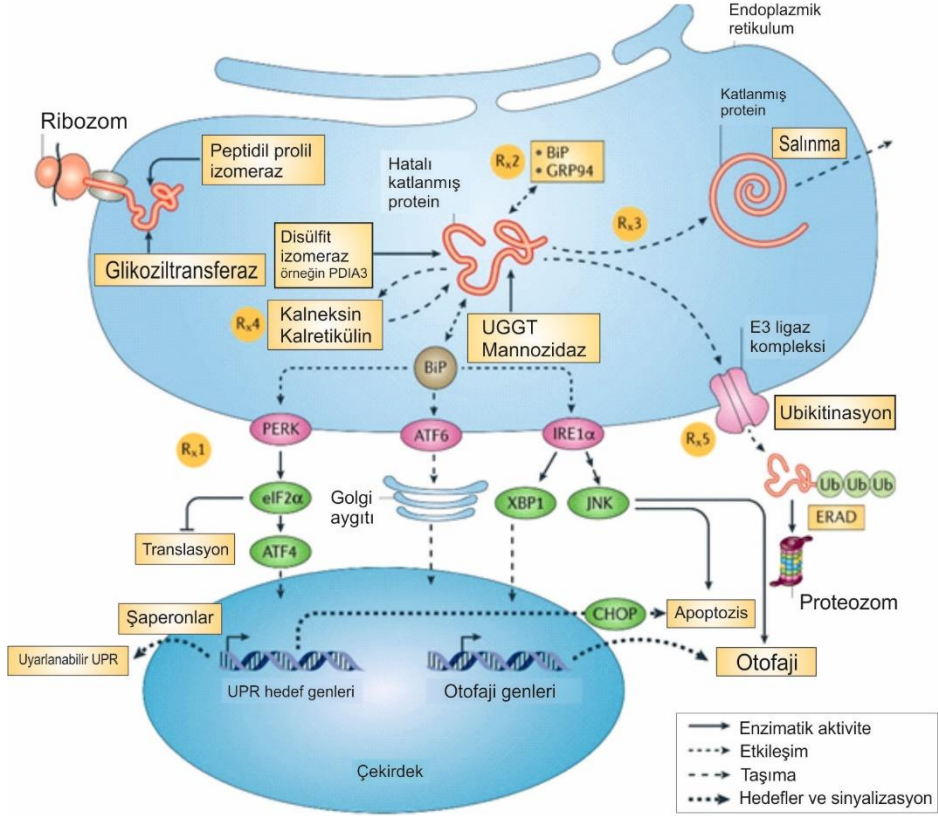
Yaşamın devamı hücrelerdeki proteinlerin doğru işlev görmesi, proteinlerin istenilen üç boyutlu yapıda olmasına bağlıdır. Üç boyutlu sonsuz uzayda, düz bir polipeptid zincirinin katlanması için sınırsız sayıda konformasyonel ihtimal söz konusudur. Hücre için doğru katlanmamış bir protein sadece uç uca eklenmiş aminoasit zincirinden başka bir şey değildir ve hiçbir fonksiyonelliği yoktur. Proteinlerde posttranslasyonel modifikasyonlar bu açıdan çok önemlidir. Primer yapıda sentezlenen proteinlerin işlevsellik kazanabilmesi için sekonder, tersiyer hatta quaterner yapıya geçmesi gerekir. Proteinlerin bu üç boyutlu yapıyı kazanabilmesi için şaperon adı verilen proteinlere gereksinim vardır. Proteinlerin katlanması sırasında hata olasılığı çok yüksektir ve şaperonlar bu noktada devreye girerek ortaya çıkabilecek hata payını en aza indirmeye çalışırlar. Proteinlerin katlanmasına, oksidatif stres, viral enfeksiyonlar, pH, sıcaklık, genetik defektler gibi daha birçok farklı etken de etkilidir. Bu durumda katlanma sırasında ortaya çıkabilecek sorunları çözmek adına şaperonlara çok daha fazla görev düşmektedir (Stolz ve Wolf, 2010).

Şaperonlar, HSP70 (ısı-şok proteinleri) ailesi içerisinde yer alan bir protein grubudur. Bu proteinlerin sentezi, yüksek ısı (42-46 °C), osmotik basınç gibi hücrel stres faktörleri karşısında yukarı yönlü regüle edilir. Özellikle yüksek ısıya karşı dayanıksız olan ve denaturasyona uğrayacak proteinleri koruma altına alarak hücre sağ kalımında çok önemli rol oynarlar.

ER’ de bulunan şaperonların ayrı bir grubu da kimyasal şaperonlardır. Bu grupta yer alan şaperonların katlanma kapasitesini arttırıcı etkileri vardır. ER kapasitesinin arttırılması bu noktada sekrete edilecek protein miktarının artmasını sağlarken stresin baskılanmasına yardımcı olmaktadır. Ursadoksikolik asit (UDCA), tauroursadeoksikolik asit (TUDCA), trimetilamin N-oksit (TMAO),-fenil bütirik asit (PBA) ve dimetil sulfoksit yapılan çalışmalarla etkinlikleri gösterilmiş olan kimyasal şaperonlara örnek olarak verilebilir (Okan-Oflamaz ve Demir, 2018).

Bazen ER’ deki yolakların düzgün çalışmaması, şaperonların yardımına rağmen proteinlerin istenilen konformasyonda katlanamamasına neden olabilir. Bu durumda katlanma defekti olan proteinlerin ER lümeninde yığılması çok sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur (Şekil-1). ER’ de, çok gelişmiş bir “kalite kontrol sistemi” vardır. Hücre bu sistem sayesinde ER’ de sentezlenen tüm proteinleri

kontrol ederek bir defekt olup olmadığını tespit eder. Kontrol sonucunda bir anormallik tespit edilmezse, protein işlevsellik kazanmak üzere görev yapacağı yere gönderilir. Ancak kontrol sırasında, proteinin üç boyutlu şeklinin istenilen özelliklere sahip olmadığı tespit edilirse, parçalanmak üzere sitoplazmaya gönderilir. Degradasyon sonucunda açığa çıkan amino asitler hücrenin ihtiyacına göre farklı amaçlar için kullanılır (Hoseki, 2010).



Şekil 1. ER stresi ve ilgili yollar (Cybulsky, 2017)

ER homeostazının bozulmaması için talep edilen protein yükünün ER kapasitesini aşmaması gerekir. Ancak bazı durumlarda (viral enfeksiyonlar, hipoksi, çeşitli stres faktörleri, besin yetmezliği ve bazı genetik defektler) ER katlama kapasitesi aşılarak ER homeostazisi bozulabilir. Bu durumda katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinler ER lümeninde birikerek ER stresinin ortaya çıkmasına neden olur (Tatar ve Tatar, 2019).

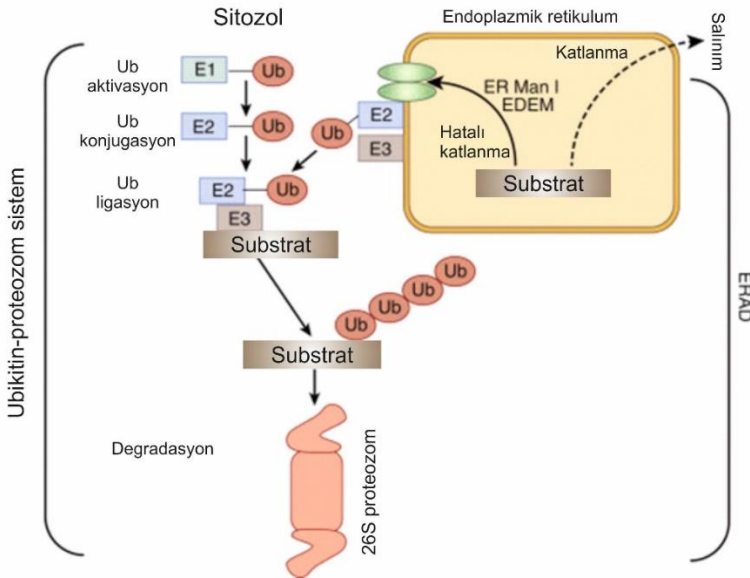
2.1. ER Stresine Karşı Savunma Mekanizmaları

Hücre, ER stresi ile karşı karşıya kaldığı zaman temel belli mekanizmaları devreye sokarak tekrar homeostazı sağlamaya çalışır. Bu aşamada yapılması gereken en temel proses, anormal proteinlerin sentezinin durdurulması veya mümkün olduğu kadar baskılanmasıdır. Hücre bir yandan genel translasyonu baskılayan bir yandan da şaperon sentezini arttırarak ER üzerindeki yükü hafifletmeye çalışır.

ER lümeninde biriken hatalı katlanmış veya katlanamamış proteinler ise degrade edilmek üzere sitoplazmaya gönderilir. Yine bu noktada, agreat halindeki proteinlerin taşınmasında görev alacak ve sitoplazmada yıkımı sağlayacak proteo-
linlerin sentezinin arttırılması da ER stresine karşı bir savunma mekanizması olarak kullanılır (Albert vd., 2008; Ron ve Walter, 2007).

2.1.1. ER stresi ve ERAD

ER’ de sentezlendikten sonra üç boyutlu yapısında bir anormallik tespit edilemeyen proteinler son işlemlerden geçmek üzere golgi aygıtına gönderilir. Ancak üç boyutlu yapısında aksaklık görülen proteinler “Endoplasmic reticulum associated degradation” (ERAD) yoluyla üzerinden degrade edilir ve stres baskılanmaya çalışılır (Şekil-2).



Şekil 2. ERAD yolu (Cybulsky, 2013)

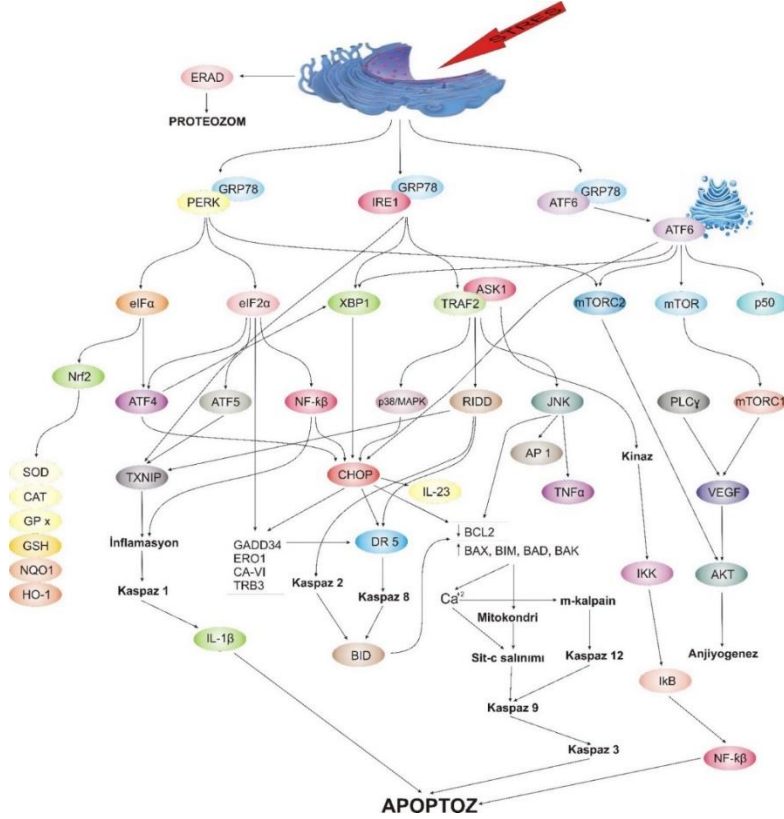
ERAD işlevselliğini üç aşamada gerçekleştirir. İlk olarak hatalı katlanan proteinlerin tespit edilmesi gerekmektedir. Özellikle anormal yapıya sahip glikoproteinlerin tespit edilmesinde Man-8 bağlı lektin ve Grp94 aktif olarak görev alırlar (Jakob vd., 1998; Argon ve Simen,1999).

İkinci olarak kalneksin (CNX) ve kalretikulin (CRT) hatalı olduğu tespit edilen proteinlere bağlanırlar. Bu bağlanmanın temel sebebi, protein disülfid izomerazlar (PDI) ve foldazlar için bir tanınma ve bağlanma bölgesi oluşturmaktır. PDI ve foldazlar proteinlerin üç boyutlu yapısını kazanmasında çok önemli görevler üstlenen enzim gruplarıdır (Halperin vd., 2014; Wolmard ve Dwek, 1999; Maat-tanen vd., 2010).

Üçüncü aşama ise düzeltilemeyen proteinlerin ER den uzaklaştırılması, ubiquitin konjuge enzimler tarafından işaretlenmesi ve 26S proteozom aracılığı ile işlevsiz daha küçük parçalara ve yapıtaşlarına kadar parçalanmasının sağlanmasıdır. ERAD bu aşamada iki degradasyon yolağının aktivasyonunu tetikler. Birincisi düşük kapasiteli ubiquitinal proteozomal degradasyon, diğeri ise çok daha yüksek kapasiteli otofaji yoluyla lizozomal degradasyondur (Bernales vd., 2006; Mizushima vd., 2008).

2.1.2. ER stresi ve UPR sinyali

Hücresinin ER stresi ile başa çıkabilmek adına kurmuş olduğu iki güvenlik çemberinden ilk tercih edilen yol, genellikle ERAD yolağıdır. Ancak meydana gelen stres ERAD' ın baş edemeyeceği kadar fazla ise proteozom inhibitörleri ERAD yolağını inhibe ederek unfolded protein response (UPR) adı verilen ikinci güvenlik çemberini devreye sokar (Şekil-3).



Şekil 3. UPR yolları

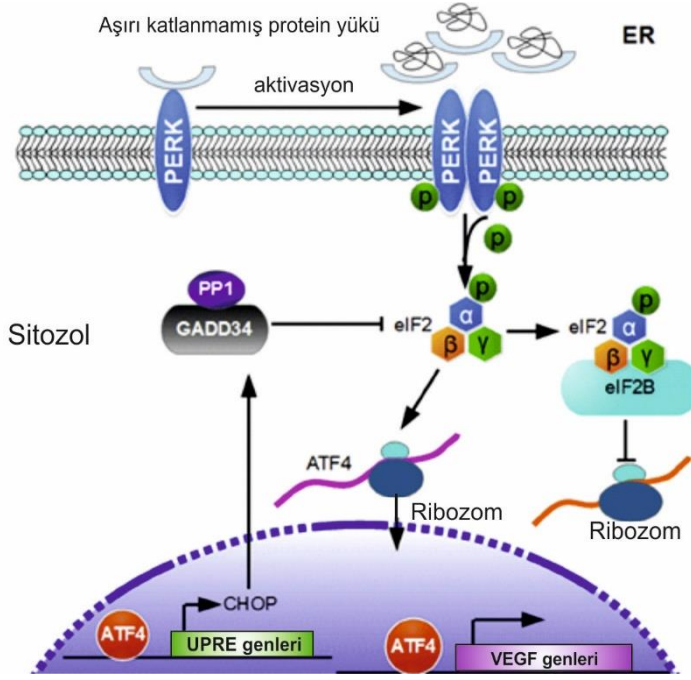
UPR, stres altında bulunan ER' in farklı fizyolojik koşullara karşı direnç gösterebilmesini sağlayan bir sinyal kaskatıdır. Bu kaskat, stresin baskılanması ve hücre sağkalımı adına gerekli tedbirleri alır. Ayrıca direncin yeterli olmadığı bazı durumlarda ise hücreyi apoptoza sürükleyerek çevre dokuların zarar görmesini engeller (Conn vd., 2002).

UPR, temel olarak ER membranına lokalize, PERK (pancreatic ER kinase (PKR)-like ER kinase), IRE1 (Inositol-requiring enzyme 1) ve ATF6 (Activating transcription factor 6) olmak üzere üç önemli sinyal yolunu aktive etmektedir. Bu sinyal yolları en temel stres sensörü olan GRP78 (glucose regulated protein 78) tarafından devreye sokulurlar (Ron ve Walter, 2007; Lai vd., 2007).

2.1.2.1. PERK

ER membranında yer alan transmembran bir proteindir. Stres şartları oluşmadığı sürece GRP78 ile beraber bulunan bir serin treonin kinazdır ve inaktif halde-dir. ER bir stresle karşılaştığı zaman GRP78 buradan ayrılır ve protein katlama

kapasitesini arttırmak için lümene kayar. GRP78' in ayrılması ile birlikte monomerik halde olan PERK homodimerize olarak fosforillenir ve aktif hale gelir (Düzgün vd., 2012).



Şekil 4. PERK yolu (Zhang vd., 2015)

Bundan sonraki aşama aktif hale gelen PERK' in eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)' yı fosforile ederek hücrede genel translasyonun baskılanmasını sağlar. Genel translasyonun baskılanmasına rağmen eIF2 α tarafından aktive edilen Activating transcription factor 4 (ATF4) nükleusa transloke olarak katlanmaya yardımcı proteinlerin transkripsiyonunu yukarı yönlü regüle eder (Şekil-4). Bu sayede hücre içerisinde yer alan kısa ömürlü proteinler temizlenirken katlanmaya yardımcı proteinlerin sentezinin artması ER yükünü hafifletmeye yardımcı olmaktadır (Rozpedek vd., 2015; Hetz ve Saxena, 2017).

2.1.2.2. IRE1

PERK gibi transmembran bir proteindir. Sitozolik kısmı kinaz ve endoribonükleaz aktivitesi gösterirken lümene bakan kısım PERK gibi GRP78' e bağlı olarak monomerik haldedir. Stres şartları altında homodimerize olarak kendini otofos-

foriller ve aktif hale gelir. Yapılan çalışmalar sonucu vücutta iki farklı formu bulunmuştur. α formu tüm hücrelerde bulunurken β formu sadece bağırsaklarda tespit edilmiştir (Ron, 2002).

Aktive olan IRE1, RNaz özelliği sayesinde X-box binding protein (XBP1) mRNA' sından 26 nükleotidlik bir kısmı uzaklaştırır. Bu işlemden sonra XBP1 mRNA' sını translasyona uğrayarak XBP1 transkripsiyon faktörünün sentezlenmesini sağlar. Nükleusa transloke olan XBP1, özellikle GRP78, GRP94 gibi şaperonların ve protein disülfid isomeras (PDI) gibi katlanmaya yardımcı proteinlerin sentezini yukarı yönlü regüle eder (Liu vd., 2000).

2.1.2.3. ATF6

Stres şartları gerçekleşmediği sürece GRP78' e bağlı olarak ER membranına lokalize haldedir. Ancak ER bir stres kaynağı ile karşılaştığı zaman GRP78 buradan ayrılarak protein katlama kapasitesini arttırmak için lümeneye gider. GRP78' in ayrılması ile ATF6 posttranskripsiyonel modifikasyonlara uğramak için golgiye gönderilir (Giampietri vd., 2015).

Golgiye gelen ATF6, burada site1 proteaz ve site2 proteaz enzimleri ile kırılmaya uğrar ve aktif bir transkripsiyon faktörü olarak nükleusa transloke olur. Burada ER tepki elemanına bağlanarak ER şaperonlarının ekspresyonlarını artırır (Naidoo, 2009).

3. ER Stresi Ve Hastalıklarla İlişkisi

Proteinlerin hatalı katlanmaları sonucunda ortaya çıkan hastalıklara katlanma hastalıkları veya yapısal hastalıklar adı verilir. Yapılan çalışmalar, birçok hastalığın ER stresini tetiklediğini veya ER stresine bağlı olarak ortaya çıktığını göstermiştir (Cao ve Kaufman, 2012).

3.1. Diyabet

Pankreatik β hücrelerinde ER stresine neden olan en önemli faktör insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan proinsülin talebinin artmasıdır. Periferik dokularda insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan ihtiyacı karşılamak adına β hücreleri çok daha fazla proinsülin sentezlemek zorunda kalır. Bunun sonucunda doğal olarak ER çok daha fazla katlanma defektleri ile karşı karşıya kalmakta ve ER stresi tetiklenmektedir (Ariyasu vd., 2017).

Artan talebi karşılamak adına β hücrelerinde özellikle PERK aktivasyonu gerçekleşmekte ve buna bağlı olarak genel translasyon durdurulmaktadır. İnsülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM)' un PERK yolunun aktivasyonu ile tetiklendiği

yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. PERK bu noktada, Wolcott-Rallison sendromu olarak da adlandırılan IDDM' nin sorumlusudur (Delépine vd., 2000).

PERK' ten yoksun hücreler artan talebi karşılamak için daha fazla protein sentezlemekte ve ER' de katlanmamış protein birikimi artmaktadır. Buna bağlı olarak UPR' ın diğer yolları devreye girerek diğer dokulara zarar vermemek adına hücreyi apoptoza sürüklemekte ve β hücre kaybına neden olmaktadır. Yine yapılan çalışmalar PERK' ten yoksun hücrelerin hiperglisemi ve diabete çok daha yatkın olduğunu göstermiştir (Harding vd., 2001).

Ayrıca NIDDM (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus)' de ER stresinin IRS1 (IRS1/Insulin receptor substrate 1)' in aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu noktada IRE1 JNK (c-Jun N-terminal kinases)' yı aktive eder. Aktiflenen JNK IRS1' i fosforile ederek aktivasyonuna neden olur. İnsülin reseptör substratı olarak rol oynayan IRS1' in aktiflenmesi reseptörlerin insülin bağlama kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (Özcan vd., 2004; Lee vd., 2011).

Arjininden sentezlenen ve hücreler haberleşmenin çok önemli aktörlerinden biri olan nitrik oksit (NO), NIDDM' de vasküler defektlere neden olurken IDDM' de β hücre apoptozunu tetiklemektedir. Ayrıca ER kalsiyumu ile etkileşime girerek ER homeostazını bozduğu ve ER stresine bağlı olarak apoptozu uyardığı da yine yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Oyadomari vd., 2001).

3.2. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklarda ER stresinin olumsuz etkisinin, temelde hatalı katlanan proteinlerden ve bunların birikiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle BIP (immunoglobulin bağlayıcı protein-Grp78) ailesine ait bir şaperon olan BAP (Bip associated protein-SIL1)' ın parçalanması protein yığılımlarına ve defektlerine neden olmaktadır (Ariyasu vd., 2017; Yoshida, 2007).

3.2.1. Alzheimer

Serebral nörotik plaklarda amiloid β -peptid birikmesi ile karakterize olan ve dünya üzerinde en yaygın karşılaşılan nörodejeneratif hastalık Alzheimer hastalığıdır. Bu hastalarda, amiloid plak birikimine bağlı olarak ER stresi tetiklenmekte ve sonuçta nöronlar apoptoza sürüklenmektedir (Yoshida, 2007; Lindholm vd., 2006).

3.2.2. Parkinson

Dopamin, Substantia nigra' da yerleşim gösteren dopaminerjik nöronlarda sentezlenir. Dopaminin vücutta birçok etkisi bilinmekle beraber en önemli görev-

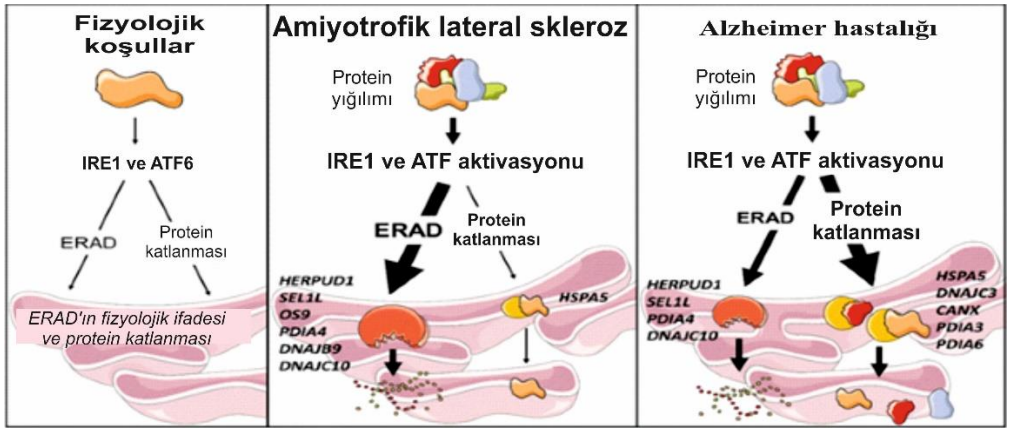
lerinden biri de motor hareketlerin düzenlenmesidir. ER stresinin ortaya çıkmasına bağlı olarak bu dopaminerjik nöronlarda dejenerasyonların meydana gelmesi Parkinson hastalığını tetiklemektedir (Greenamyre ve Hastings, 2004).

Yapılan çalışmalar, parkin (bir çeşit ubiquitin E3 ligaz), UCH-L1 (C-terminal esteraz ubiquitin L1) ve α -sinuklein (nörotransmitter salınımını düzenleyen bir protein) proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen defektlerin Parkinsona neden olduğunu göstermiştir. Bu proteinlerde meydana gelen yapısal bozukluklar, protein degradasyonunu olumsuz etkilemekte ve hatalı protein birikimine neden olmaktadır (Shimura vd., 2000).

Bunların yanı sıra parkin protein aktivitesi sonucunda yükselen reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesi, ER’de protein agregatlarının oluşmasına bağlı olarak ER stresine ve fibrozise neden olmaktadır (Holtz ve O’Malley, 2003).

3.2.3. Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS, serebral korteks ve spinal kordda motor nöronların kaybına bağlı olarak ortaya çıkan progresif nöromusküler bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar süperoksit dismutaz-1 (SOD-1) enziminin hastalık üzerinde aktive edici rolü olduğunu göstermiştir. Bu enzim ER stresine neden olarak ER’de protein agregatlarının birikmesine neden olur (Şekil-5). Ayrıca SOD-1’ in kaspaz-12 yolağını aktive ederek nöronlarda apoptozu indüklediği tespit edilmiştir (Yoshida, 2007).

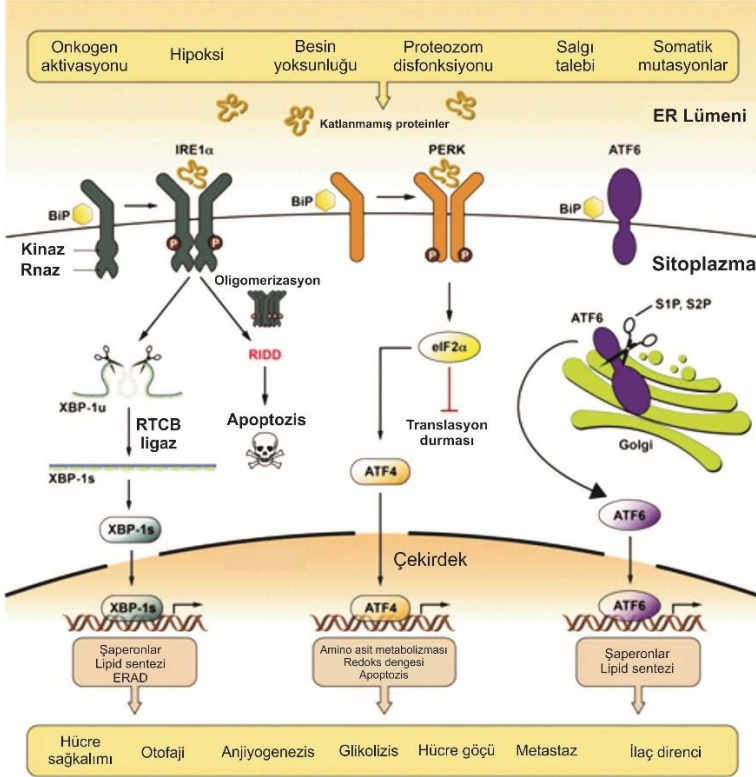


Şekil 5. ER stresini ve nörodegeneratif hastalıklar (Montibeller ve De Bellerocche, 2018)

3.3. Kanser

ER stresini sırasında ROS tarafından tetiklenen PERK’ in kanser hücreleri tarafından kendi lehlerine olacak şekilde kullanıldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil-6). Strese karşı tetiklenen UPR yolağı ile PERK’ in aktivasyonu

sağlayarak eIF2 α ve ATF4 üzerinden genel translayonu baskılamakta, ayrıca PERK ve ATF6 üzerinden AKT (protein kinaz B / serin/treonin protein kinaz) aktivasyonu ile metastaz ve anjiyogenezi uyarmaktadır (Çetinkaya ve Gül Dur-sun, 2016; Pytel vd., 2016; Nagelkerke vd., 2013).



Şekil 6. ER stresi ve kanser ilişkisi (Oakes, 2020)

Kanser hücrelerinde ATF4' ün yukarı yönlü regülasyonu, genel translayonu baskılamakla beraber kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlayan genlerin transkripsiyonunu artırarak tümör gelişimini desteklemektedir. Yine bu hücrelerde STAT3 yolağını aktive ederek kemoterapi sırasında karşılaşılan en büyük sorun olan çoklu ilaç direncinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Zhu vd., 2014; Salaroglio vd., 2017).

3.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon birçok faktör tarafından tetiklenen (aşırı tuz tüketimi, stres, obezite, kötü beslenme, vb.) kardiyovasküler bir hastalıktır. Tabi bu faktörlerden birisi de ER stresidir.

Merkezi sinir sistemi elemanlarından biri olan beynin etrafında farklı organlar bulunmaktadır. Kan beyin bariyeri dışında kalan bu yapılardan biri de subfornik organdır (SFO). Bu bölge kan beyin bariyeri dışında kaldığı için bazı faktörler için (anjyotensin II gibi) köprü görevi görür. SFO' nun en önemli görevi anjyotensin II, ACTH ve vazopressin salınımını kontrol ederek vücut sıvı dengesinin korunmasını sağlamaktır. Farklı sebeplere bağlı olarak artan anjyotensin II seviyesi SFO' da ER stresine ve dolaylı olarak oksidatif strese neden olur. Bu da vazopressin salınımını arttırarak hipertansiyonu tetiklemektedir (McKinley vd., 2019).

3.5. Ateroskleroz

Kolesterol, Ca^{+2} , lipid damlacıkları gibi yapıların damar yüzeyinde birikmesi ile damar sertleşmesine ve damar çapında daralmalara neden olan bir hastalıktır. Özellikle metionin rejenerasyonu sırasında ara ürün olarak ortaya çıkan homosistein hastalığın temel risk faktörüdür (Austin vd., 2004).

Homosistein tarafından tetiklenen ER stresine bağlı olarak GRP78, GRP94 ve CHOP' un yukarı yönlü regülasyonu sağlanmaktadır. Ayrıca SREBP (sterol regulatory element-binding protein) transkripsiyon faktörü üzerinden kolesterol üretimini arttırmaktadır. Bu noktada CHOP' un uyarılması kolesterol birikimine ve makrofajların apoptozuna neden olmaktadır. Parçalanan makrofaj kalıntıları damar çeperine yapışarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Han vd., 2006).

3.6. Lipotoksisite

Yağ dokusu hücrelerinde ER stresini cAMP/PKA yolu üzerinden hücreli lipazların aktivasyonuna neden olarak lipolizin ortaya çıkmasına yardımcı olur. Adipositlerden salınan yağ asitleri, diğer dokularda UPR' ı uyararak ER stresini tetikler. Aynı etki diğer lipid türevleri (kolesterol, fosfolipitler, vb.) tarafından da gerçekleştirilir. Özellikle kolesterol, pankreas β hücrelerinde CHOP' u uyararak otofajiyi tetikler (Ghemrawi vd., 2018).

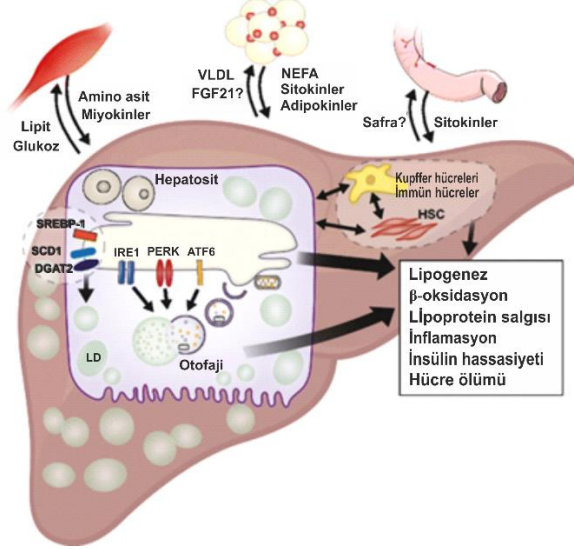
3.7. Glikotoksisite

Yüksek glikoz seviyelerinin UPR genlerini aktive ettiği birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Özellikle IRE1 üzerinden XBP1' in yukarı yönlü regülasyonu pankreas β hücrelerini apoptoza sürüklemektedir.

Yapılan başka bir çalışmada, yüksek glikoz düzeylerinin pankreas β hücrelerinden interlökin-1 β (IL-1 β) salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu durum inflamasyon oluşumuna neden olmakta ve dolayısı ile hücre homeostazisini bozarak işlev kaybına zemin hazırlamaktadır (Manuel vd., 2017).

3.8. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH, NAFLD)

NAYKH karaciğer hücrelerinde anormal lipid birikimi ile kendini gösteren bir hastalıktır (Şekil-7). Yüksek oranda karbonhidrat alımı, SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c)'nin aşırı miktarda üretilmesine ve dolayısı ile karaciğerde lipogenezin tetiklenmesine neden olmaktadır (Xu vd., 2013; Kaplowitz vd., 2007).

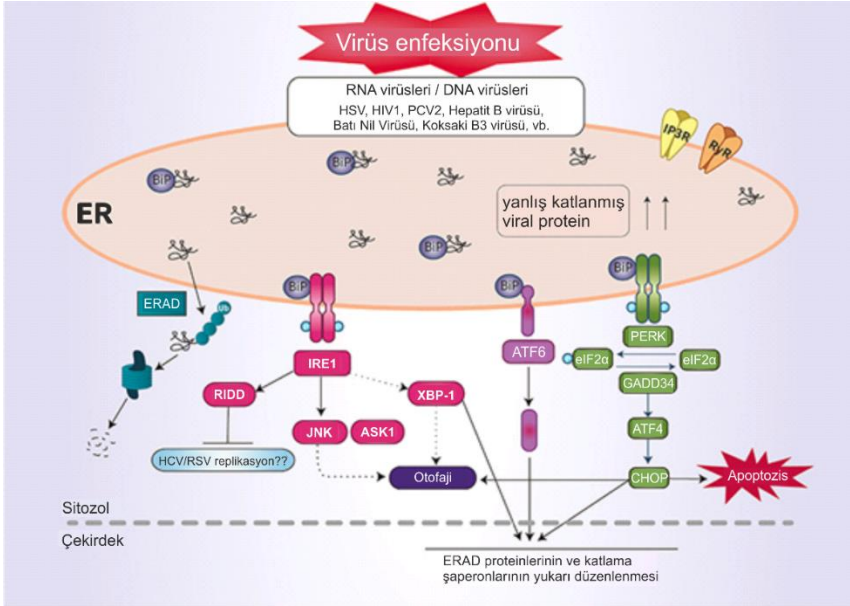


Şekil 7. ER stresi ve NAFLD ilişkisi (Lind vd., 2017)

Aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak daha fazla salınan insülin SREBP-1c salınımını artırır ve hepatositlerde daha fazla trigliserit birikimine neden olmaktadır. Artan SREBP-1c ekspresyon talebi sonucunda ER üzerinde stres meydana gelmekte ve hepatosit homeostazisi bozulmaktadır (Li vd., 2010).

3.9. Viral Enfeksiyonlar

Virüs ailelerinin kendi proteinlerini sentezleyebilmek için konak hücrede ER stresini tetiklediği hatta UPR kaskadını uyararak kendi çıkarları için kullandıkları yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Şekil-8). Özellikle PERK yolağı üzerinden ATF4 salınımını indükleyerek genel replikasyonun baskılanmasına ve kendi proteinlerinin sentezi için ortam hazırladığı bilinmektedir (Baltzis vd., 2004).



Şekil 8. Viral enfeksiyonlar ve ER stresi (Choi ve Song, 2020)

Yine yapılan bir çalışmada bazı murin retrovirüslerinin, ER stresinin tetikle-yerek nörodejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2006).

3.10. Böbrek Hastalıkları

Protein yanlış katlanması ve ER stresi, birincil glomerülonefritler, genetik mu-tasyonlarla ilişkili glomerülopatiler, diyabetik nefropati, akut böbrek hasarı, kro-nik böbrek hastalığı ve böbrek fibrozu dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalık-larında belirgindir. ER stresinin uyarılması sitoprotektif etki gösterebildiği gibi apoptozu aktive ederek sitotoksik olabilmektedir. UPR, protein yanlış katlanma-sını ve sonuçlarını hafifletmek için otofaji ile koordineli bir şekilde etkileşime girebilmektedir (Cybulsky, 2017).

Hipoksi, besin ve büyüme faktörü yoksunluğu, ATP tükenmesi, oksidatif ha-sar ve ER stresi akut böbrek hasarının patogeneze katkıda bulunur (Livingston ve Dong, 2014; Kaushal ve Shah, 2016; Bonventre ve Yang, 2011; Zuk ve Bonventre, 2016). Akut böbrek hasarının çeşitli biçimleri, iskemi-reperfüzyon ve nefrotoksik ilaçlar tarafından indüklenen akut böbrek hasarı dahil olmak üzere ER stresi ile sonuçlanır (Zuk ve Bonventre, 2016; Xu vd., 2016). Aynı zamanda IRE1 yolağı üzerinden aktive olan TGF- β , hem kronik böbrek hastalığı hem de böbrek fibrozunun tetikleyicisi durumundadır (Zuk ve Bonventre, 2016; D'Agati vd., 2011).

SONUÇ

Endoplazmik retikulum, bir hücrede dakikada bir milyona kadar proteinin katlanmasını ve olgunlaşmasını sağlayan oldukça heterojen ve dinamik bir ağdır. Proteomu, sürekli olarak hücre tipine ve fizyolojik duruma bağlı bir şekilde uyarlar. Ne yazık ki, protein sentezi, katlanma ve olgunlaşma olaylarının tümü hataya açıktır ve toksik yan ürünlerin birikmesini önlemek için hatalı proteinlerin verimli bir şekilde geri dönüştürülmesi gerekir.

ER stresi ile ilişkili inflamasyon ve apoptoz; kardiyovasküler, nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Bu nedenle, ER stres yolu, bu hastalıkların tedavisi için yeni bir hedef olabilir. Bununla birlikte, ER stres yanıtının aktivasyonu, düzenlenmesi ve yürütülmesinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

UPR yanıtını değiştiren farmakolojik yöntemler, hücrenin strese yanıt verme yeteneğini değiştirmemeleri şartıyla hücre fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahiptirler. UPR ve ERAD' ın farklı dallarını hedefleyen kompleks ilaç tedavileri, ER homeostazını düzenleyerek hücre fonksiyonunu iyileştirebilir.

ER stres yolunun farklı durumlarda farklı etkiler uyguladığı moleküler mekanizmaları araştırmak, bu yolun patolojik rollerini ve insan hastalıklarının önlenmesi veya tedavisi için bu yolu hedefleme potansiyelini aydınlatmak için gereklidir.

KAYNAKLAR

- ALBERT, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., et al. (2008), *Molecular Biology of the Cell*. New York: Taylor and Francis Group (Ed.).
- ARGON, Y., SIMEN, B.B. (1999), GRP94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties, *Semin. Cell Dev. Biol*, 10(5), 495-505.
- ARIYASU, D., YOSHIDA, H., HASEGAWA, Y. (2017), Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Endocrine Disorders, *International journal of molecular sciences*, 18(2), 382.
- AUSTIN, R.C., LENTZ, S.R., WERSTUCK, G.H. (2004), Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease, *Cell Death & Differentiation*, 11, 56-64.
- BALTZIS, D., QU, L.K., PAPADOPOULOU, S., et al. (2004), Resistance to vesicular stomatitis virus infection requires a functional cross talk between the eukaryotic translation initiation factor 2- kinases PERK and PKR, *J Virol*, 78(23), 12747-12761.
- BERNALES, S., MCDONALD, K.L., WALTER, P. (2006), Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response, *PLoS Biol*, 4, 423.
- BONVENTRE, J.V., YANG, L. (2011), Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury, *J. Clin. Invest*, 121(11), 4210-4221.
- BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. (1999), A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(20), 11041-11048.
- CAO, S.S., KAUFMAN, R.J. (2012), Unfolded protein response, *Current biology*, 22(16), 622-626.
- CHOI, J.A., SONG, C.H. (2020), Insights Into the Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Infectious Diseases, *Front. Immunol*, 10, 1-7.
- CLAPHAM, D.E. (2007), Calcium signaling, *Cell*, 131(6), 1047-1058.
- CONN, K.J., GAO, W.W., ULLMAN, M.D., et al. (2002), Specific up-regulation of GADD153/CHOP in 1-methyl-4-phenyl-pyridinium-treated SH-SY5Y cells, *J.Neurosci Res*, 68(6), 755-760.
- CYBULSKY, A.V. (2013), The intersecting roles of endoplasmic reticulum stress, ubiquitin–proteasome system, and autophagy in the pathogenesis of proteinuric kidney disease, *Kidney International*, 84(1), 25-33.
- CYBULSKY, A.V. (2017), Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases, *Nephrology*, 13(11), 681-696.
- ÇETİNKAYA, S., GÜL DURSUN, H. (2016), Endoplazmik Retikulum Stresinde Hücre Sağkalım ve Ölüm Kararı, *Sakarya Tıp Dergisi*, 6(2), 73-80.

- D'AGATI, V.D., KASKEL, F.J., FALK, R.J. (2011), Focal segmental glomerulosclerosis, *N. Engl. J. Med*, 365(25), 2398-2411.
- DELÉPINE, M., NICOLINO, M., BARRETT, T., et al. (2000), EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome, *Nature genetics*, 25(4), 406-409.
- DÜZGÜN, A., ALAÇAM, H., OKUYUCU, A. (2012), Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(2), 95-100.
- FAGONE, P., JACKOWSKI, S. (2009), Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic reticulum function, *J Lipid Res.*, 50, 311-316.
- GHEMRAWI, R., BATTAGLIA-HSU, S.F., ARNOLD, C. (2018), Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Disorders, *Cells*, 7(6), 63.
- GIAMPIETRI, C., PETRUNGARO, S., CONTI, S., et al. (2015), Cancer microenvironment and endoplasmic reticulum stress response, *Mediators Inflamm*, 2015, 417281.
- GREENAMYRE, J.T., HASTINGS, T.G. (2004), Parkinson's divergent causes, convergent mechanisms, *Science*, 304(5674), 1120-1122.
- HALPERİN, L., JUNG, J., MICHALAK, M. (2014), The many functions of the endoplasmic reticulum chaperones and folding enzymes, *IUBMB Life*, 66(5), 318-326.
- HAN, S., LIANG, C.P., DEVRIES-SEIMON, T., et al. (2006), Macrophage insulin receptor deficiency increases ER stress-induced apoptosis and necrotic core formation in advanced atherosclerotic lesions, *Cell metabolism*, 3(4), 257-266.
- HARDING, H.P., ZENG, H., ZHANG, Y., et al. (2001), Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perk*^{+/+} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival, *Molecular cell*, 7(6), 1153-1163.
- HETZ, C., SAXENA, S. (2017), ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration, *Nat Rev Neurol*, 13(8), 477-491.
- HOLTZ, W.A., O'MALLEY, K.L. (2003), Parkinsonian mimetics induce aspects of unfolded protein response in death of dopaminergic neurons, *J. Biol. Chem*, 278(21), 19367-19377.
- HOSEKİ, J., USHIODA, R., NAGATA, K. (2010), Mechanism and components of endoplasmic reticulum associated degradation, *Journal Of Biochemistry*, 147(1), 19-25.
- JAKOB, C.A., BURDA, P., ROTH, J., et al. (1998), Degradation of misfolded endoplasmic reticulum glycoproteins in *Saccharomyces cerevisiae* is determined by a specific oligosaccharide structure, *J. Cell Biol*, 142(5), 1223-1233.

- KAPLOWITZ, N., THAN, T.A., PH, D., et al. (2007), Endoplasmic reticulum stress and liver injury, *Semin Liver Dis*, 27(4), 367-377.
- KAUSHAL, G.P., SHAH, S.V. (2016), Autophagy in acute kidney injury, *Kidney Int*, 89(4), 779-791.
- LAI, E., TEODORO, T., VOLCHUK, A. (2007), Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response, *Physiology*, 22, 193-201.
- LEE, A.-H., HEIDTMAN, K., HOTAMISLIGIL, G.S., et al. (2011), Dual and opposing roles of the unfolded protein response regulated by IRE1 α and XBP1 in proinsulin processing and insulin secretion, *Proc Natl Acad Sci*, 108(21), 8885-8890.
- LI, S., BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. (2010), Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(8), 3441-3446.
- LIND, N.R.L., QIAN, Q., YANG, L. (2017), ER Stress and Autophagy in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Current Pathobiology Reports*, 5(3), 289-299.
- LINDHOLM, D., WOOTZ, H., KORHONEN, L. (2006), ER stress and neurodegenerative diseases, *Cell Death & Differentiation*, 13, 385-392.
- LIU, C.Y., SCHRODER, M., KAUFMAN, R.J. (2000), Ligand-independent dimerization activates the stress response kinases IRE1 and PERK in the lumen of the endoplasmic reticulum, *J. Biol. Chem*, 275(32), 24881-24885.
- LIU, N., SCOFIELD, V.L., QIANG, W., et al. (2006), Interaction between endoplasmic reticulum stress and caspase 8 activation in retrovirus MoMuLV-ts1-infected astrocytes, *Virology*, 348(2), 398-405.
- LIVINGSTON, M.J., DONG, Z. (2014), Autophagy in acute kidney injury, *Semin. Nephrol*, 34(1), 17-26.
- MAATTANEN, P., GEHRING, K., BERGERON, J.J., et al. (2010), Protein quality control in the ER: The recognition of misfolded proteins, *Semin. Cell Dev. Biol*, 21(5), 500-511.
- MANUEL, A.M., WALLA, M.D., FACCENDA, A., et al. (2017), Succination of protein disulfide isomerase links mitochondrial stress and endoplasmic reticulum stress in the adipocyte during diabetes, *Antioxid. Redox Signal*, 27(16), 1281-1296.
- MCKINLEY, M.J., DENTON, D.A., RYAN, P.J., et al. (2019), From sensory circumventricular organs to cerebral cortex: Neural pathways controlling thirst and hunger, *Journal of Neuroendocrinology*, 31(3), 12689.
- MELDOLESI, J., POZZAN, T. (1998), The endoplasmic reticulum Ca²⁺ store: a view from the lumen, *Trends Biochem Sci*, 23(1), 10-14.

- MIZUSHIMA, N., LEVINE, B., CUERVO, A.M., et al. (2008), Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature*, 451, 1069-1075.
- MONTIBELLER, L., DE BELLEROCHE, J. (2018), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease (AD) are characterised by differential activation of ER stress pathways: focus on UPR target genes, *Cell Stress and Chaperones*, 23(5), 897-912.
- NAGELKERKE, A., BUSSINK, J., MUJICIC, H., et al. (2013), Hypoxia stimulates migration of breast cancer cells via the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response, *Breast Cancer Res*, 15(1), R2.
- NAIDOO, N. (2009), ER and aging-Protein folding and the ER stress response, *Ageing Res. Rev*, 8(3), 150-159.
- OAKES, S.A. (2020), Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Cancer Cells, *The American Journal of Pathology*, 190(5), 934-946.
- OKAN-OFLAMAZ, A., DEMİR, N. (2018), Nörodejeneratif Hastalıklarda Katlanmamış Protein Cevabının Tedavi Edici Potansiyeli, *Akdeniz Medical Journal*, 4(2), 104-113.
- OYADOMARI, S., TAKEDA, K., TAKIGUCHI, M., et al. (2001), Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic? cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10845-10850.
- OZBAN, N. (1994), *Hücre*, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- OZCAN, U., CAO, Q., YILMAZ, E., et al. (2004), Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes, *Science*, 306(5695), 457-461.
- PATWARDHAN, G.A., BEVERLY, L.J., SISKIND, L.J. (2016), Sphingolipids and mitochondrial apoptosis, *J Bioenerg Biomembr*, 48(2), 153-168.
- POLLARD, T.D., EARNSHAW, W.C., LİPPİNCOTT-SCHWARTZ, J., et al. (2017), *Cell Biology*, Philadelphia: Elsevier.
- PYTEL, D., MAJSTEREK, I., DIEHL, J.A. (2016), Tumor progression and the different faces of the PERK kinase, *Oncogene*, 35(10), 1207-1215.
- RON, D. (2002), Translational control in the endoplasmic reticulum stress response, *J. Clin. Invest*, 110(10), 1383-1388.
- RON, D., WALTER, P. (2007), Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 8, 519-529.
- ROZPEDEK, W., MARKIEWICZ, L., DIEHL, J.A., et al. (2015), Unfolded Protein Response and PERK Kinase as a New Therapeutic Target in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, *Curr Med Chem*, 22(27), 3169-3184.

- SALAROGLIO, I.C., PANADA, E., MOISO, E., et al. (2017), PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy, *Mol Cancer*, 16, 91.
- SHIMURA, H., HATTORI, N., KUBO, S.I., et al. (2000), Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase, *Nature genetics*, 25(3), 302-305.
- SO, J.S., HUR, K.Y., TARRIO, M., et al. (2012), Silencing of lipid metabolism genes through IRE1 α - mediated mRNA decay lowers plasma lipids in mice, *Cell Metab*, 16(4), 487-499.
- STOLZ, A., WOLF, D.H. (2010), Endoplasmic reticulum associated protein degradation: A chaperone assisted journey to hell, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1803(6), 694-705.
- TATAR, M., TATAR, T. (2019), Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(3), 294-303.
- WATSON, H. (2015), Biological membranes, *Essays Biochem*, 59, 43-69.
- WORMALD, M.R., DWEK, R.A. (1999), Glycoproteins: Glycan presentation and protein-fold stability, *Structure Fold. Des*, 7(7), 155-160.
- XU, X., SO, J.S., PARK, J.G., et al. (2013), Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP, *Seminars in Liver Disease*, 33(4), 301-311.
- XU, Y., GUO, M., JIANG, W., et al. (2016), Endoplasmic reticulum stress and its effects on renal tubular cells apoptosis in ischemic acute kidney injury, *Ren. Fail*, 38(5), 831-837.
- YOSHIDA, H. (2007), ER stress and diseases, *The FEBS Journal*, 274(3), 630-658.
- ZHANG, S.X., MA, J.H., BHATTA, M., et al. (2015), The unfolded protein response in retinal vascular diseases: Implications and therapeutic potential beyond protein folding, *Progress in Retinal and Eye Research*, 45, 111-131.
- ZHU, W., CHEN, X., CHEN, B., et al. (2014), Activating transcription factor 4 mediates a multidrug resistance phenotype of esophageal squamous cell carcinoma cells through transactivation of STAT3 expression, *Cancer Lett*, 354(1), 142-152.
- ZUK, A., BONVENTRE, J.V. (2016), Acute kidney injury, *Annu. Rev. Med*, 67, 293-307.



BÖLÜM 45

Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan Bireylerde MIF, FGF-23, FETUİN-A, HS-CRP Moleküllerinin Kardiyovasküler Risk Faktörleri Olarak Değerlendirilmesi

***Sinem Kargün¹ & Mehmet Çalan² & Özlem Güngör³
& Sezer Uysal⁴ & Tevfik Demir⁵***

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Bilim Dalı

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyokimya Bilim Dalı

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Diyabet (DM) tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. DM tüm doku ve organ sistemleri üzerine olumsuz etkiler göstermekle birlikte kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Büyük çaplı epidemiyolojik çalışmalardan olan TURDEP çalışmasının sonuçlarında, diyabet prevalansının yıllar içinde artış gösterdiği ve diyabetin görece daha erken yaşlarda ortaya çıktığı saptanmıştır.

GDM (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ilk defa gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın temelinde insülin direnci rol oynar. (1). Amerika 'daki prevalansı %7,8 olarak ifade edilmektedir (2,3). Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonudur ve sıklığı ırksal ve etnik gruplar arasında değişmektedir. GDM öyküsü olan bireyler doğum sonrası erken yaşta oluşan kardiyovasküler hastalıklar ve aşikâr diyabet gelişimi için artmış riske sahiptir. Bu bireylerin doğumdaki kontrainsülinler hormonlara yeterli yanıt oluşturmamaları insülin dirençlerinin başladığını düşündürmektedir. Doğum sonrası 5-10 yıllık süre zarfında bu bireylerin aşikâr diyabet geliştirdikleri ortaya konmuştur. Bu nedenle bu hastalarda ileriki yıllarda gelişebilecek morbiditenin önlenmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır.

Günümüzde; diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi adına hastalıkların patogenezinde rol alan moleküllerin tespit edilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla değişik hasta gruplarında yapılmış klinik araştırmalarda, dm ve kardiyovasküler hastalıkların patogenetik süreçlerinde MIF, FETUİN-A ve FGF-23 moleküllerinin rollerinin olduğu ortaya konmuştur. Biz ise araştırmamızda; MIF, FETUİN-A, FGF-23 moleküllerinin GDM öyküsü olan hasta gruplarındaki metabolik ve kardiyovasküler süreçler ile olan ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2.HASTALAR VE YÖNTEM:

2.1.Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması:

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (protokol no:1048 Girişimsel Olmayan Araştırmalar, Karar No:2013/21-09, Karar Tarihi:06.06.2013). Etik kurul onayı sonrası Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden bütçe desteği sağlanmıştır. Çalışmanın hasta grubu; 01/08/2013-10/11/2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde rutin takipleri devam eden 18 -50 yaş aralığında olan, gebeliğinde GDM öyküsü bulunan 57 gönüllü bireyden; kontrol grubu ise

aynı tarih aralığında takipleri devam eden 18 -50 yaş aralığında olan, gebeliğinde GDM öyküsü bulunmayan, normal glisemik indeksli 42 gönüllü bireyden oluşturulmuştur. Karaciğer veya böbrek hastalığı (GFR<60) olan bireyler, kanser öyküsü olan bireyler, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireyler (koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği gibi), sigara kullanan bireyler, anti agregan, antikoagülan, antihiperlipidemik ilaç kullanan bireyler ve gebe olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya kabul edilen bireylerin; rutin poliklinik muayeneleri sırasında tespit edilen boy, kilo ,bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri, tansiyon değerleri, yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, GDM tanı yaşları, ailede diyabet yada kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunup bulunmadığı, kullanmakta oldukları ilaçlar , alkol, sigara alışkanlıkları ve laboratuvar ölçümlerinde tespit edilen karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, lipid profilleri, hemogram sonuçları, HbA1c değeri, 75 gram OGTT 0. ve 2. Saat sonuçları , bazal açlık şekeri, açlık insülin ve c peptit konsantrasyonları değerleri veri kayıt formuna aktarılmıştır.

Açlık serum örneklerinden çalışılan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR metodu [Açlık insülini (μ IU/ml) x açlık kan glukozu (mg/dl) /405] kullanılarak insülin direnci hesaplanmıştır. Hastaların kilo ve boy ölçümleri referans alınarak vücut kitle indeksleri (kg/m^2) hesaplanmıştır. Tüm bireylerin diyabet taramaları 75 gram OGTT testi ile yapılmıştır. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya HbA1c $\geq 6,5$ veya random plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (açlık plazma glukozu veya HbA1c ile doğrulanarak)] veya OGTT 2.saat glukoz değeri ≥ 200 mg/dl olması durumunda aşikâr diyabet tanısı koyulurken, OGTT 0.saat plazma glukozu 100-125 mg/dL arasında bulunanlara bozulmuş açlık glukozu, OGTT 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dL tespit edilen vakalara bozulmuş glukoz toleransı tanısı koyulmuştur. (ADA 2015). Gestasyonel diyabet tanısında, IADPSG (International

Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) 'nin önerdiği 75 gram OGTT ile açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL, 1.saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dL, 2.saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dL tanı kriterlerinden herhangi birinin pozitif olması durumu referans alınmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden en az 8 saatlik açlık sonrası MIF, FETUİN-A, FGF-23, hs-CRP ölçümleri için kan örnekleri alınarak Biyokimya Anabilim Dal'ında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Hastaların her iki ana karotid arterlerinden karotis intima-media kalınlığı (KIMK) ölçümü; hastanın klinik durumundan habersiz olan aynı radyolog tarafından; yüksek çözünürlüğe sahip, ge-

niş band (broadband) özelliğinde 5-12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan B-mod yüzeysel ultrasonografi cihazı [HDI 5000 (ATL, Bothell, USA)] ile yapılmıştır.

2.2 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 22(SPSS 22) programı kullanılarak yapılmıştır. Araştırmamızda istatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. GDM öyküsü olan ve olmayan bireylerin antropometrik ve laboratuvar verileri bağımsız değişkenlerde t-testi yapılarak karşılaştırılmıştır. Serum MIF, Fetuin-A ve FGF-23 ile diğer parametreler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizikullanılarak yapılmıştır. Karotis İntima Media Kalınlığı üzerine etkili olabilecek değişkenler ile lineer regresyon modeli oluşturulmuştur.

3.BULGULAR

Araştırmamıza toplam 97 birey katıldı. Katılan bireylerin 57 tanesinde GDM öyküsü vardı. GDM öyküsü olmayan 42 kişi ise kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması $35.27 \pm 5,07$ yıl ve GDM öyküsü olan grubun tanıdan araştırmaya dahil edilinceye kadar geçen süre ortalaması $44.78 \pm 34,81$ ay olarak saptandı. Bu gruptaki bireylerin 4 (%7)'ünde diyabet, 11 (%19,3)'inde prediabet ve 42 bireyde normal glukoz metabolizması saptandı. GDM öyküsü olan bireylerle olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1: GDM Öyküsü Olan Bireylerle Olmayan Bireylerin Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	GDM	Kontrol	P
	n=57	n=42	
YAŞ (yıl)	34.63 $\pm$ 5.08	36.12 $\pm$ 5.00	0.150
VKİ (kg/m ²)	28.43 $\pm$ 5.09	24.40 $\pm$ 4.46	<0.001*
Bel çevresi(cm)	89.19 $\pm$ 9.81	81.33 $\pm$ 10.75	<0.001*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117,54 $\pm$ 13.11	111.19 $\pm$ 12.67	0.018*
Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)	73.53 $\pm$ 9.54	70.36 $\pm$ 9.52	0.105
HBA1c(%)	5.79 $\pm$ 0.80	5.43 $\pm$ 0.35	0.008*
75 Gr. OGTT (0. Saat) (mg/dL)	92.63 $\pm$ 13.03	87.40 $\pm$ 8.83	0.028*

75 Gr. OGTT (2. Saat) (mg/dL)	110.91± 36.13	93.02 ± 20.997	0.005
C-peptit (ng/mL)	2.24 ± 1.10	1.95 ± 1.08	0.200
Açlık insulin (µIU/mL)	9.01 ±6.47	6.76 ± 4.57	0.063
HOMA-IR	2.17 ± 1.63	1.53 ±1.14	0.027*
KİMK (cm)	0.79 ± 0.13	0.70 ± 0.12	0.003*
hs-CRP (mg/dL)	2.49 ± 0.55	1.57± 0.62	<0.001*
MİF (ng/mL)	5.1± 0.99	2.23± 1.85	<0.001*
FETUİN-A(mg/L)	70.53 ± 32.87	81.02 ±27.42	0.099
FGF-23(pg/mL)	11.08 ±1.25	10.44± 1.12	0.011*
Kreatinin (mg/dL)	0.62 ± 0.11	0.67 ± 0.10	0.017*
Total kolesterol (mg/dL)	193 ± 43.82	184.14 ± 39.94	0.306
HDL-K(mg/dL)	51.85 ± 13.18	53.69 ± 15.28	0.526
LDL-K(mg/dL)	117.55± 38.05	110.09±31.18	0.303
TRİGLİSERİD (mg/dL)	119.76± 60.36	108.00 ± 87.77	0.434
ALT (U/L)	19.05±11.84	14.91±5.49	0.038*
GFR (ml/dk)	112.93±23.12	101.11±16.	0.006*

(Sonn  lar ortalama ± standart sapma olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırma bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. FGF-23=Fibroblast Growth Factor 23, MIF=Macrophage Migration Inhibitor Factor, hs-CRP: = High- Sensitivity C-Reactive Protein OGTT= Oral Glukoz Tolerans Testi, KİMK=Karotis İn-tima Media Kalınlığı, VKİ=Vücut Kitle İndeksi, LDL-K=Low Density Lipoprotein Kolesterol, HDL-K: =High Density Lipoprotein Kolesterol, GFR= Glomer  ler Filtration Rate. HOMA=Homeostatik Model Assessment, IR=İns  lin Rezistansı, ALT: Alanin amino Transfe-raz)

Araştırmaya dahil edilen iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0.150).

VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde GDM   k  s   olan bireylerde y  ksek saptandı (p<0.001*).

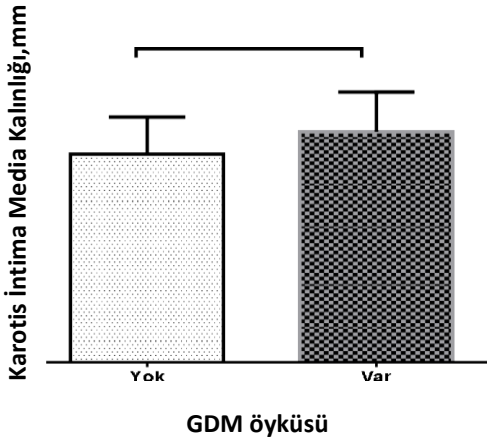
GDM   k  s   olan bireylerde açlık kan şekeri, HbA1C ve HOMA-IR, KIMK d  zeyi istatistiksel olarak anlamlı y  ksek saptandı (P<0.05).

İki grup arasında serum lipid düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

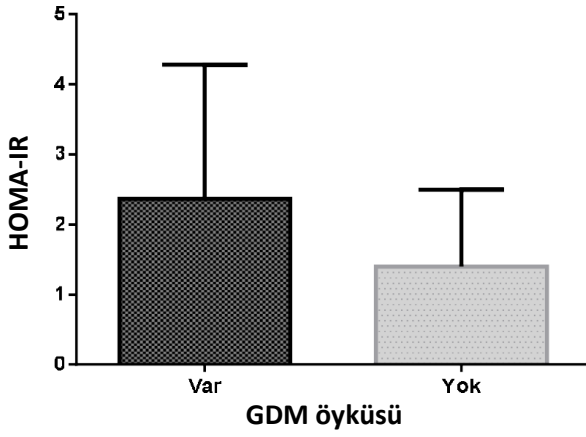
Açlık serum insülin düzeyi (GDM öyküsü= $9.01 \pm 6.47 \mu\text{IU/mL}$, Kontrol= $6.76 \pm 4.57 \mu\text{IU/mL}$, $p=0.063$) GDM öyküsü olan grupta daha yüksekti ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Serum MIF (GDM öyküsü= $5.1 \pm 0.99 \text{ ng/mL}$, Kontrol= $2.23 \pm 1.85 \text{ ng/mL}$, $p<0.001$), FGF-23(GDM öyküsü= $11.08 \pm 1.25 \text{ pg/mL}$, Kontrol= $10.44 \pm 1.12 \text{ pg/mL}$, $p=0.011$) ve hs-CRP (GDM öyküsü= $2.49 \pm 0.55 \text{ mg/dL}$, Kontrol= $1.57 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$, $p<0.001$) düzeyleri GDM öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

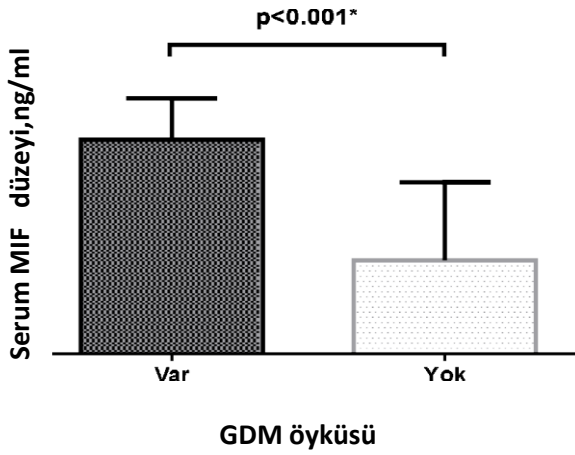
Her iki grup arasında ise serum FETUİN-A düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (GDM öyküsü= $70.53 \pm 32.87 \text{ mg/L}$, Kontrol= $81.02 \pm 27.42 \text{ mg/L}$, $p=0.099$).



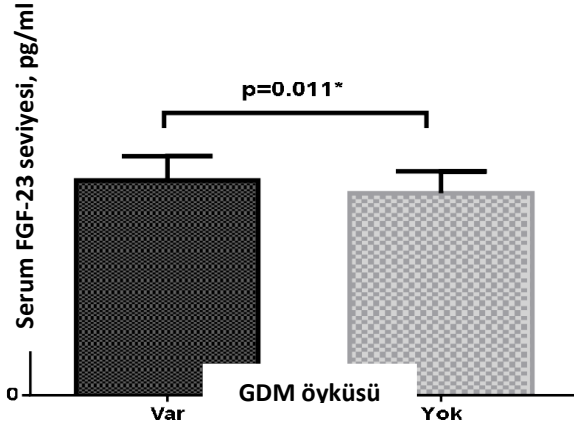
Şekil 1'de Karotis intima media kalınlığının GDM öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandığı gösterilmektedir ($p=0.003$).



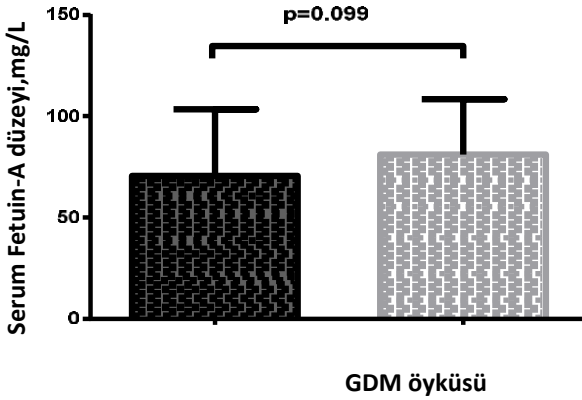
Şekil 2’de HOMA-IR düzeyinin, DM öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandığı gösterilmektedir.



Şekil 3 ‘de; GDM öyküsü olan bireylerde serum MIF düzeyinin (5.1 ± 0.99 ng/ml) kontrol grubuna (2.23 ± 1.85 ng/ml) göre daha yüksek saptandığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu gösterilmektedir ($p < 0.001$).



Şekil 4 'de GDM öyküsü olan bireylerde FGF-23 düzeyinin (11.08 ± 1.25 pg/ml) kontrol grubuna göre (10.44 ± 1.12 pg/ml) daha yüksek saptandığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu gösterilmektedir ($p=0.011$).



Şekil 5'de GDM öyküsü olan bireylerde serum FETUİN-A düzeylerinin (70.53 ± 32.87 mg/L) kontrol grubuna (81.02 ± 27.42 mg/L) göre daha düşük saptandığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gösterilmektedir ($p=0.099$).

Serum FGF-23, MIF, FETUİN-A düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki her iki grup için Pearson's korelasyon katsayısı ile hesaplandı.

Mevcut bulgular **Tablo 2'**de gösterilmiştir.

Tablo-2.Serum FGF-23, MIF ve FETUİN-A Düzeyinin Diğer Demografik ve Laboratuvar Veriler ile İlişkisi

		FGF-23		MIF		FETUİN-A	
		GDM	KONT-ROL	GDM	KONT-ROL	GDM	KONT-ROL
YAŞ (yıl)	<i>r</i>	0.143	-0.149	0.038	0.121	0.082	-0.030
	<i>p</i>	0.309	0.345	0.786	0.445	0.558	0.853
VKİ (kg/m ²)	<i>r</i>	0.099	0.126	-0.174	-0.067	-0.040	0.152
	<i>p</i>	0.475	0.427	0.209	0.671	0.776	0.336
Bel çevresi(cm)	<i>r</i>	-0.007	0.195	-0.114	-0.046	-0.079	0.135
	<i>p</i>	0.961	0.216	0.412	0.772	0.572	0.396
HBA1c (%)	<i>r</i>	0.094	-0.069	-0.078	0.149	0.024	0.104
	<i>p</i>	0.503	0.668	0.578	0.353	0.864	0.519
75 Gr. OGTT (0. Saat) (mg/dL)	<i>r</i>	0.030	0.046	-0.045	0.013	0.187	0.210
	<i>p</i>	0.829	0.773	0.747	0.935	0.180	0.182
75 Gr. OGTT (2. Saat) (mg/dL)	<i>r</i>	0.046	0.054	-0.134	-0.125	-0.048	0.136
	<i>p</i>	0.742	0.733	0.339	0.430	0.732	0.389
C-peptit (ng/mL)	<i>r</i>	0.119	-0.088	-0.214	-0.258	-0.115	-0.027
	<i>p</i>	0.397	0.584	0.124	0.103	0.412	0.868
Açlık insulin (μIU/mL)	<i>r</i>	0.08	0.049	-0.129	-0.256	0.133	-0.027
	<i>p</i>	0.569	0.763	0.357	0.106	0.341	0.865
HOMA-IR	<i>r</i>	0.100	0.067	-0.164	-0.244	-0.088	0.003
	<i>p</i>	0.478	0.675	0.240	0.124	0.529	0.987
KİMK (cm)	<i>r</i>	0.037	-0.422	0.318	0.318	0.113	-0.096
	<i>p</i>	0.807	0.008**	0.031**	0.051	0.453	0.568
hs-CRP (mg/dL)	<i>r</i>	-	0.049	0.680	0.689	0.171	0.268
	<i>p</i>	0.071	0.756	<0.001*	<0.001**	0.215	0.086
		0.609					
Total kolesterol (mg/dL)	<i>r</i>	0.125	-0.062	-0.115	-0.093	-0.125	-0.058
	<i>p</i>	0.369	0.702	0.409	0.565	0.369	0.717
LDL-K(mg/dL)	<i>r</i>	0.093	-0.077	-0.072	0.025	0.053	-0.111
	<i>p</i>	0.503	0.627	0.604	0.874	0.705	0.486
HDL-K(mg/dL)	<i>r</i>	0.008	-0.017	-0.074	-0.057	-0.138	-0.021
	<i>p</i>	0.953	0.917	0.597	0.719	0.318	0.897
TRİGLİSERİD (mg/dL)	<i>r</i>	0.110	0.123	-0.259	-0.169	0.107	-
	<i>p</i>	0.430	0.439	0.059	0.283	0.442	0.058
							0.714

(Pearson korelasyon analizi kullanıldı. *r*: Pearson's korelasyon katsayısı. *P* değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. hs-CRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, VKİ:Vücut Kitle İndeksi,LDL-K: Low Density Lipoprotein Kolesterol, HDL-K: High Density Lipoprotein Kolesterol,HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı, FGF-23=Fibroblast Growth Factor 23, MIF=Macrophage Migration Inhibitor Factor)

MIF ‘in Kardiyovasküler Belirteçler ve Diğer Parametreler ile Korelasyonu

Serum MIF düzeyi ile hs-CRP arasında hem gestasyonel diyabet öyküsü olan grubunda ($r= 0.680$, $p <0.001$) hem de kontrol grubunda ($r= 0.689$, $p <0.001$) istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Karotis İntima Media kalınlığı ile MIF arasında GDM öyküsü olan grupta ($r= 0.318$, $p= 0.031$) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Kontrol grubunda MIF ile Karotis İntima Media kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r= 0.318$, $p= 0.05$). Her iki grupta serum MIF düzeyi ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

FGF-23 ‘ün Kardiyovasküler Belirteçler ve Diğer Parametreler ile Korelasyonu

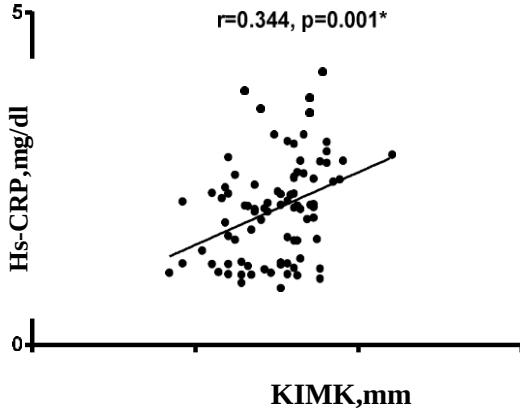
GDM öyküsü olan grupta FGF-23’ün karotis intima media kalınlığı, hs-CRP, HOMA-IR ve diğer parametreler ile arasında bir ilişki saptanmadı. İlginç olarak kontrol grubundaki bireylerde KIMK ile FGF-23 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0.422$, $p= 0.008$).

FETUİN-A ‘nın Kardiyovasküler Belirteçler ve Diğer Parametreler ile Korelasyonu

Serum FETUİN-A düzeyi ile hs-CRP, Karotis İntima Media Kalınlığı ve diğer parametreler arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Karotis İntima Media Kalınlığı ile Hs-CRP Korelasyonu

İstatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı. ($r= 0.344$, $p= 0.001$). Bu durum GDM öyküsünden bağımsız olarak ifade edilmiştir. (Şekil 6)



Şekil 6. Karotis İntima Media Kalınlığı ile hs-CRP Arasındaki İlişkinin Pearson's Korelasyonu ile Gösterilmesi

Yaş ve serum MIF düzeyinin diğer değişkenlerden bağımsız bir şekilde Karotis İntima Media kalınlığına etkili olduğu bulundu. (**Tablo-3.**)

Doğrusal Regresyon Analizi

	β	95% CI	P value
Değişkenler			
MIF	0.024	0.015—0.039	0.027*
FETUİN-A	0.000	-0.001—0.001	0.552
FGF-23	-	-0.032—0.007	0.217
	0.012		
BMI	0.001	-0.005—0.006	0.820
HOMA-IR	0.007	-0.012—0.026	0.467
Yaş	0.006	0.001—0.010	0.017*

Tablo-3:MIF, FETUİN-A, FGF-23, BMİ, HOMA-IR, Yaş Değişkenlerinin Karotis İntima Media Kalınlığı Üzerine Etkisinin İncelenmesi

4.TARTIŞMA:

GDM öyküsü olan bireyler ileriki yaşlarında kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelişimi için artmış riske sahiptir. Bu bireylerde ileride gelişebilecek morbiditenin önlenmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda GDM 'li bireylerin doğum sonrasındaki MIF, FETUİN-A, FGF-23, hs-CRP seviyelerini ve karotis intima media kalınlıklarını ölçerek kardiyovasküler risk belirteçlerini değerlendirdik.

MIF (Makrofaj migrasyonu inhibitör faktörü) hipersensitivite reaksiyonlarında makrofajların göçünü inhibe ederek, kümelenmesini sağlayan bir moleküldür. Son yıllarda immün hücreler, SSS hücreleri, endokrin gland hücreleri gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından salındığı belirlenmiştir. Çeşitli otoimmün hastalıklarda ve tümörlerde MIF' in kan konsantrasyonunun yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (4). MIF'in aterosklerosis gelişiminde de etkili olduğu gösterilmiştir. Fare çalışmalarında MIF blokajı ile endoteldeki inflamasyonda ve hücre proliferasyonda azalma saptanmıştır. Bir başka çalışmada MIF inhibisyonu ile aterosklerotik plakta stabilizasyon ve regresyon gözlemlenmiştir. MIF seviyesi; karotis intima media kalınlığı ile istatistiksel anlamlı ilişkide saptanmıştır (5). MIF inhibisyonunun ateroskleroza önlemede etkili olabileceği düşünülmüş ve tedavi amacıyla kullanımı gündeme gelmiştir (6,7). Koroner arter hastalığı olan diyabetik bireylerde; MIF molekülü ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MIF molekülünün diyabetik ve

prediyabetik bireylerde artan seviyelerinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için prediktif özellik taşıdığı ortaya konmuştur (8,9). Araştırmamızda; MIF düzeyi GDM öyküsü olan bireylerde yüksek tespit edildi. Serum MIF düzeyi yüksekliği; kardiyovasküler risk belirteci olan KIMK için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde serum MIF düzeyi ile hs-CRP arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

MIF molekülünün oksidatif süreçlerde diyabetojenik etki yaptığı da ortaya konmuştur. İnsülin ile birlikte, pankreas beta hücrelerinde yer almaktadır. Fizyolojik koşullarda insülin salınımını artırırken, oksidatif süreçlerde pankreatik nekrozunu tetiklemektedir (4). Metabolik sendrom, obezite gibi süreçlerde MIF mo-

lekülünün pankreatik hasarlanmayı arttırdığı saptanmıştır. Tip 1 diyabetik farelerde insulitis sürecine katkı yaptığı, Tip 2 diyabetik farelerde ise adipositokinleri uyararak periferik insülin direncini tetiklediği saptanmıştır (10). MIF serum seviyeleri diyabetik ve prediyabetik bireylerde risk faktörlerinden bağımsız şekilde yüksek saptanmıştır. (11). MIF blokajı ile periferik insülin rezistansının azaldığı ve glisemik profilin düzeldiği gösterilmiştir. Diyabetin önlenmesinde potansiyel tedavi ajanı olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (12). GDM'li hastaların plasentasında MIF seviyelerinin arttığı ve 3. Trimesterde maksimuma ulaştığı gösterilmiştir (13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GDM öyküsü olan bireylerde MIF düzeyleri yüksek saptanırken ilginç olarak serum MIF düzeyi ile insülin direnci göstergesi olan HOMA IR arasında bir ilişki saptanmadı. Bu durum GDM 'li hasta grubumuzdaki 42 bireyin doğum sonrası normal glisemik indekse sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

FGF-23, normal fosfor hemostazını sürdürebilmek için fosfatürik etkili bir moleküldür (14,15). FGF-23 eksik farelerde; ektopik kalsifikasyonlar ve fosfat retansiyonu görülmüştür (15). FGF-23, KBY (kronik böbrek yetmezliği) hastalarında aterosklerozis, arterial kalsifikasyon, damar sertliği ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir (14). HOST ve OVIDS-CKD çalışmaları; FGF-23 'ün; KBY 'li hastalarda kardiyovasküler olay gelişiminde anlamlı prediktif değerinin olduğunu ortaya koymuştur (16,17). Böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde de artmış FGF-23 kalp yetmezliği ve insidental kardiyovasküler ölüm gibi olaylarla ilişkilendirilmiştir (18-20). Sol ventrikül hipertrofisi, damar zedelenmesi gibi patolojik süreçlerde fosfor bağımsız direk etkileri saptanmıştır (15). İlımlı insülin direncine sahip bireylerde; insülin duyarlılığında olumlu etki oluşturabildiği ancak komplike diyabeti olan bireylerde bunu sağlayamadığı tespit edilmiştir. (21). FGF-23'ün farklı seviyelerdeki glisemik bozukluklardaki etkisinin aynı olup olmadığı adına daha fazla çalışmaya gerek vardır. Çalışmamızda serum FGF-23 seviyeleri GDM öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmakla birlikte, gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalarda FGF-23 molekülü ile kardiyovasküler belirteçler olarak kabul edilen karotis intima media kalınlığı ve hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza kabul edilen bireylerin aşikâr kardiyovasküler hastalıklarının olmaması ve görece düşük kardiyak risk profiline sahip olmalarının bu durumda etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak GDM öyküsü olmayan bireylerde KIMK ile FGF-23 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($r = -0.422$, $p = 0.008$). Bu durum; FGF-23 'ün sağlıklı popülasyonda henüz aşikâr ate-

rosklerotik inflamasyonun belirginleşmediği erken dönemde endotelial hiperplazi ve inflamasyon için koruyucu etki oluşturup oluşturmadığı sorusunu akla getirmektedir.

FETUİN-A kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür. (22). Ektopik kalsifikasyonu önleyerek kemik mineralizasyonunu regüle eder. Koroner arter hastalarında yapılan çalışmada, FETUİN-A ile kalp kapak kalsifikasyonu arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Molekülün koroner arter hastalığında distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur (23). Diyabetik olan ve olmayan hasta gruplarında plazma FETUİN-A düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur (24,25). Çalışmamızda Serum FETUİN-A düzeyinin kardiyovasküler belirteçler olarak kabul edilen hs-CRP, Karotis İntima Media kalınlığı ile arasında hem GDM öyküsü olan grupta hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Görece düşük kardiyak risk profiline sahip çalışma grubunun bu durumda etkisinin olabileceği düşünülmüştür

FETUİN-A molekülünün, insülin sensitivitesi, kilo alımı ve yağ birikiminde de önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (26). Fare çalışmalarında FETUİN A 'nın hedef dokularda insülin rezistansına neden olduğu ortaya konmuştur (27,28). İn vivo analizlerde molekülün yüksek seviyeleri, insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur (29). GDM öyküsü olan bireylerde, FETUİN-A ile insülin direnci arasında pozitif ilişki saptanmıştır [138]. Çalışmamızda; gestasyonel diyabet öyküsü olan bireylerle, olmayan bireyler arasında FETUİN-A düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serum FETUİN- A seviyesi ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bu durum; çalışma grubunun diğer demografik özellikleri ve doğum sonrası glisemik profili bozuk bireylerin sayısının görece az olması ile ilişkilendirilebilir. Bu konunun aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.SONUÇ

Araştırmamızda GDM öyküsü olan bireylerde serum hs-CRP, FGF-23 ve MIF düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. FETUİN-A düzeyi bakımından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. GDM öyküsü olan bireylerde MIF düzeyi ile kardiyovasküler risk belirteçleri olarak kabul edilen Karotis İntima Media Kalınlığı ve hs-CRP arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptadık. GDM öyküsü olan bireylerde serum FGF-23 ve FETUİN-A düzeyleri ile kardiyovasküler belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kardiyak risk belirteci olarak kabul edilen hs-CRP molekülü ile Karotis İntima Media Kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir ilişki saptadık. Yaş ve serum MIF düzeylerinin karotis intima media kalınlığı üzerine bağımsız etki eden faktörler olduğunu ortaya koyduk. Bütün veriler; MIF ve hs-CRP moleküllerinin; gestasyonel diyabet öyküsü olan bireylerde artmış kardiyovasküler riskin nedenlerinden olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Xiang, A.H., et al., Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999. 48(4): p. 848-54
- 2.Hartling, L., et al., Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2012(210): p. 1-327.
- 3.Moyer, V.A. and U.S.P.S.T. Force, Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014. 160(6): p. 414-20.
- 4.Stojanovic, I., T. Saksida, and S. Stosic-Grujicic, Beta cell function: the role of macrophage migration inhibitory factor. *Immunol Res*, 2012. 52(1-2): p. 81-8.
- 5.Korshunov, V.A., et al., Interleukin-18 and macrophage migration inhibitory factor are associated with increased carotid intima-media thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(2): p. 295-300.
- 6.Burger-Kentischer, A., et al., Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Atherosclerosis*, 2006. 184(1): p. 28-38.
7. Bernhagen, J., et al., MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med*, 2007. 13(5): p. 587-96.
- 8.Boekholdt, S.M., et al., Macrophage migration inhibitory factor and the risk of myocardial infarction or death due to coronary artery disease in adults without prior myocardial infarction or stroke: the EPIC-Norfolk Prospective Population study. *Am J Med*, 2004. 117(6): p. 390-7.
- 9.Makino, A., et al., High plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with adverse long-term outcome in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2010. 213(2): p. 573-8.
- 10.Sanchez-Zamora, Y.I. and M. Rodriguez-Sosa, The role of MIF in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2014. 2014: p. 804519.
- 11.Sanchez-Zamora, Y., et al., Macrophage migration inhibitory factor is a therapeutic target in treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FASEB J*, 2010. 24(7): p. 2583-90
- 12.Atsumi, T., et al., The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. *J Immunol*, 2007. 179(8): p. 5399-406.
- 13.Yilmaz, O., et al., Macrophage migration-inhibitory factor is elevated in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*, 2012. 28(1): p. 76-9.

14. Heine, G.H., S. Seiler, and D. Fliser, FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27(8): p. 3072-81
15. Donate-Correa, J., et al., FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012. 23(1-2): p. 37-46.
16. Kendrick, J., et al., FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(10): p. 1913-22.
17. Nakano, C., et al., Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone*, 2012. 50(6): p. 1266-74.
18. Parker, B.D., et al., The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*, 2010. 152(10): p. 640-8.
19. Taylor, E.N., et al., Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J*, 2011. 161(5): p. 956-62.
20. Seiler, S., et al., The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2011. 32(21): p. 2688-96.
21. Wojcik, M., et al., FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents - preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 77(4): p. 537-40.
22. Heiss, A., et al., Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*, 2003. 278(15): p. 13333-41.
23. Ix, J.H., et al., Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2007. 115(19): p. 2533-9.
24. Rittig, K., et al., High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis*, 2009. 207(2): p. 341-2.
25. Yin, L., et al., Association of plasma Fetuin-A and clinical characteristics in patients with new onset type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(1): p. 991-9.
26. Ix, J.H., et al., Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2006. 113(14): p. 1760-7
27. Auberger, P., et al., Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*, 1989. 58(4): p. 631-40.

28. Mathews, S.T., et al., Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 350(2): p. 437-43.
29. Stefan, N., et al., Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 2006. 29(4): p. 853-7.