SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE ARAŞTIRMALAR

CİLT II

EDİTÖRLER:
PROF.DR. CEM EVEREKLİOĞLU
DOÇ.DR.METİN ÜNLÜ

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Editörler / Editors • Prof. Dr. Cem Ereklioğlu
Doç. Dr. Metin Ünlü
Kapak & İç Tasarım / Cover & I nterior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © Eylül 2020
ISBN • 978-625-7243-49-0

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The r ight to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimlerinde Teori ve Araştırmalar

Cilt 2

Editörler

Prof. Dr. Cem Evereklioğlu[1]
Doç. Dr. Metin Ünlü[2]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, everekliogl u@erciyes.edu.tr
2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, drunlumetin@hotmail.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 36
DENTAL ANKSİYETE VE AROMATERAPİ
Kübra KARAÇAM 1

BÖLÜM 37
KO-KÜLTÜR HÜCRE YÖNTEMLERİ
Aslı ELDEM & Melek PEHLİVAN 11

BÖLÜM 38
KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DELİRYUM
Halil Can CANATAN & Ali Şefik KÖPRÜLÜ 27

BÖLÜM 39
CERRAHİ GİRİŞİM DENEYİMLEYECEK HASTALARDA AMELİ-YAT ÖNCESİ HAZIRLIK ve EĞİTİM
Aylin AYDIN SAYILAN 45

BÖLÜM 40
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE COVID-19
Ayşe İKİNCİ KELEŞ 61

BÖLÜM 41
COVİD 19 PANDEMİSİNDE TOPLUMSAL CİNSİYETE DAYALI ŞİDDET VE ÖNLEME STRATEJİLERİ
Yasemin AYDIN KARTAL & Leyla KAYA 71

BÖLÜM 42
EBE LİDERLİĞİNDE KALİTELİ BAKIMIN KALBİ: İLETİŞİM
Nurdan KAYA & Büşra CESUR 85
:
BÖLMÜ 43
TARIM İŞÇİLİĞİ İLE İLİŞKİLİ SAĞLIK SORUNLARI
Filiz ADANA & Gencay GÜLMEZ & Duygu YEŞİLFİDAN 101

BÖLÜM 44
PARATİROİD KANSERİNDE CERRAHİ YÖNETİMİMİZ
Ramazan GÜNDOĞDU..... 117

BÖLÜM 45
KANSER VE ONKOGENLER
Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ 125

BÖLÜM 46
YOĞUNBAKIM HASTALARINDA BİYOBELİRTEÇLER ARACILIĞIYLA AKUT BÖBREK HASARI
TANISI KONULABİLİR Mİ ?
Ebru ÇANAKÇI & Ahmet KARATAŞ & Tevfik NOYAN & Burhanettin Sertaç AYHAN 151

BÖLÜM 47
DİJİTAL PATOLOJİ VE TELEPATOLOJİNİN TIP EĞİTİMİNDE KULLANIMI
Sibel ŞENSU 163

BÖLÜM 48
TÜMÖRLER İÇİN İMMÜNOTERAPİ
Sanem GÖKÇEN & Handan KAYHAN 179

BÖLÜM 49
ANATOMİ EĞİTİMİNDE YÜZEY ANATOMİSİNE GENEL BAKIŞ
Hacer BAŞ-EKİCİ & Kamil BEŞOLUK..... 199

BÖLÜM 50
SAFRA KESESİ KANSERLERİ
Dursun Özgür KARAKAŞ 215

BÖLÜM 51
KANSER TEDAVİSİNDE FOTODİNAMİK TERAPİNİN ROLÜ
Ayla EREN ÖZDEMİR 225

BÖLÜM 52

ÜLKEMİZDE PEDİATRİK POPÜLASYONDA KURAMA TEMELLENDİRİLEREK YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİNİN İNCELENMESİ: TEZLERİN SİSTEMATİK ANALİZİ

Fatma Dilek TURAN 245

BÖLÜM 53

MİYOFASİYAL AĞRIYA YAKLAŞIM VE TEDAVİDE TRENDLER

Demet AYGÜN 261

BÖLÜM 54

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ İLİŞKİLİ PERİTONİTLER

Hatice KÖSE 279

BÖLÜM 55

PRETERM BEBEĞİ OLAN ANNELERİN EMZİRME ÖZ-YETERLİLİĞİNİN ANNE SÜTÜ DANIŞMANLIĞI İLE GÜÇLENDİRİLMESİ

Gülsün KOCAGÖZ ACAR & Müge SEVAL..... 297

BÖLÜM 56

İDİYOPATİK EPİLEPSİDE İYON KANAL MUTASYONLARI, MOLEKÜLER MEKANİZMALARI VE YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ İLE İLİŞKİSİ

Hayriye SOYTÜRK & Cansu ÖNAL & Burcu BİTERGE SÜT &

Şule AYDIN TÜRKOĞLU..... 315

BÖLÜM 57

KÜRESEL SALGIN COVID-19'UN PERİNATAL DÖNEM ETKİLERİ, EBELİK BAKIM VE YÖNETİMİ

Zeliha Burcu YURTSAL..... 333

BÖLÜM 58

TARIMSAL ATIKLARIN YEM DEĞERİNİ MİKROBİYAL YÖNTEMLERLE ARTIRMAK İÇİN YAPILAN ÇALIŞMALAR

Abdul QUDOOS & Ismail BAYRAM 343

BÖLÜM 59
DENTAL ADEZİVLERE GENEL BAKIŞ
Suzan CANGÜL 361

BÖLÜM 60
ORTODONTİDE AĞRI
Merve Çakır & Sepil ÇOKAKOĞLU 375

BÖLÜM 61
OBEZİTE HİPOVENTİLASYON SENDROMU
Ayşegül ALTINTOP GEÇKİL 393

BÖLÜM 62
MAKSİLLOFASİYAL TRAVMA HASTARINDA ACİL HAVAYOLU YÖNETİMİ
Esra Yüce 407

BÖLÜM 63
POST KARDİYAK ARREST SENDORUMU VE POST-RESÜSİTATİF YOĞUN BAKIM SÜRECİ
H. Dilek DOĞAN 437

BÖLÜM 64
PİNEAL BÖLGE TÜMÖRLERİ
Necati ÜÇLER 469

Bölüm 36

DENTAL ANKSİYETE VE AROMATERAPİ

Kübra KARAÇAM[1]

1 Uzman Dt., Afyonkarahisar Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi

Dental anksiyete "önleyici bakım veya tedavi için diş hekimini ziyaret etmenin anormal korkusu ve diş prosedürlerine hoş görülmeyen anksiyete" olarak tanımlanmıştır.(Kritsidima, Newton, & Asimakopoulou, 2010) Diş hekimliği mesleğine yönelik kaygı çok yaygındır ve tedavinin başarılı bir şekilde tamamlanmasının önündeki ana engel olarak kabul edilir. Ağrı kontrolü ve hasta yönetiminde kaydedilen ilerlemeye rağmen, diş kaygısı hala ciddi bir problemdir.(Campos, 2013) Dental anksiyete fizyolojik sistemleri büyük ölçüde etkileyerek; titreme, pupil dilatasyonu, aritmi, vazovagal reaksiyonlar, nefes almada zorluk, düşük ağrı eşiği, daha fazla tedavi süresi ve postoperatif zayıf iyileşme ile sonuçlanan değişikliklere yol açabilir.(Chen, Wang, Ge, Gao, & Wang, 2015; Dantas, de Oliveira-Ribeiro, de Almeida-Souza, & Groppo, 2017; Klages, Ulusoy, Kianifard, & Wehrbein, 2004; Sirin, Humphris, Sencan, & Firat, 2012) Dental anksiyete farmakolojik sedasyon(Sirin et al., 2012) yoluyla yönetilebilse de, sakinleştirici ilaçlar (örn. benzodiazepinler) uyuşukluk, döküntü, bulantı, baş ağrısı ve konfüzyon gibi bazı genel olumsuz etkilere yol açabilir.(Lader & Petursson, 1983) Bu nedenle, daha iyi tolere edilen ve daha az yan etkisi olan farmakolojik olmayan alternatif tedavilerin araştırılması arzu edilir. Aromaterapi, ruh halini iyileştirdiği, ağrıyı hafiflettiği ve bilişsel işlevi geliştirdiği gösterilen bir dizi uygulama için doğal aromatik esansiyel yağların kullanıldığı uygulamadır.(Lee, Choi, Posadzki, & Ernst, 2012)

Aromaterapi Tarihçesi

Aromaterapi ("esansiyel yağ terapisi" olarak da adlandırılır) "beden, zihin ve ruh sağlığını dengelemek, uyumlaştırmak ve teşvik etmek için bitkilerden doğal olarak elde edilen aromatik özleri kullanma sanatı ve bilimi" olarak tanımlanır.(Reis & Jones, 2017) "Aromaterapi" terimi ilk olarak 1937'de Rene Gattefosse adında bir Fransız kimyager tarafından kullanılmıştır. Çeşitli yağları denedikten sonra onları "iyileştirici" özelliklerine göre (antitoksik, antiseptik, uyarıcı, rahatlatıcı, vb.) kategorize etmiştir. Marguerite Maury, hastaların sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için yağları ilk olarak belirleyen kişidir ve bir doktor ve bilim adamı olan "Jean Valnet", psikiyatrik ve sağlık sorunları olan hastaları tedavi etmek için aromatik yağlar kullanmıştır.(Baig, 2017)

Aromaterapi Etki Mekanizması

Uçucu yağlar, alkoller, aldehidler, esterler, eterler, ketonlar ve fenoller de dahil olmak üzere temel fonksiyonel karbon hidrojen çerçevesine sahip organik bileşiklerin karmaşık karışımlarıdır.(Buckle, 2015) Araştırmalar, kokunun, vücut duyuları arasında en önemlisi olduğunu ve vücut ile zihin üzerinde komuta edici bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. (Baig, 2017) Uçucu yağlardan gelen kokular, burun boşluğunda bulunan koku alma sinir hücrelerini aktive eder ve bunlar daha sonra limbik sisteme, beynin duygular ve hafıza ile ilişkili olan bölgesine impuls gönderir.

Duygusal olarak, bağışıklık, dolaşım veya sinir sistemlerini uyararak belirli durumları hafifletmeye yardımcı olabilirler.

Aromaterapi masaj, inhalasyon, kompresler, banyolar veya topikal uygulama gibi çeşitli formlarda kullanılır. Soluma ve masaj, özellikle tıbbi uygulamalarda en yaygın kullanılan formlardır.(Kim, 2010; Kutlu, 2008) İnhalasyon, saniyeler içinde bir sonuç elde etmek için basit ve etkili bir yöntemdir. Bir veya iki damla yağ damlatıp aromayı solumak basit bir inhalasyon yöntemidir. Difüzyon ise yağları havaya dağıtan ve mikro damlacıkların mukozadan daha iyi emilmesini sağlamaya yarayan bir işlemdir. Yağları havaya yaymanın üç yolu; tercih edilen yöntem olan ısı, su ve atomizasyonun kullanımıdır.(Stewart, 2005)

Dental Anksiyetede Aromaterapi Kullanımı

Yapılan çalışmalarda aromaterapinin anksiyete ile ilişkili fizyolojik parametreleri (örn; kan basıncı, kalp hızı, nabız sayısı, solunum hızı, tükürük kortizol seviyesi ve kan oksijen satürasyonu), psikometrik durumları (örn. Dental Anksiyete Ölçeği, Modifiye Dental Anksiyete Ölçeği, Dental Anksiyete Anketi) ve diş tedavisi sırasındaki ağrıyı azaltabildiği görülmüştür. Moleküler tıbbi araştırmalar, aromaterapide kullanılan uçucu yağların bu çalışmalarda bildirilen fizyolojik ve psikolojik etkilere katkıda bulunabilecek farmakolojik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, lavantanın ana bileşenlerinden olan linaloolün, beyindeki en büyük uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın bağlanmasını engellediği(Zhou & Danbolt, 2014) ve sakinleştirici, analjezik olarak işlev görebildiği gösterilmiştir.(Elisabetsky, Marschner, & Souza, 1995; Pereira, Severino, Santos, Silva, & Souto, 2018; Tankam & Ito, 2013) Ayrıca limonen,-terpinen ve sitral içeren turunçgil esansiyel yağlarının temel bileşenlerinin serum kortikosteron ve serebral monoamin seviyesini değiştirebildiği ve ilgili stres tepkilerini inhibe ettiği de bildirilmiştir.(Fukumoto & Yokogoshi, 2008) Aromaterapi ile koku alma uyarımı, amigdalayı içeren limbik sisteme iletilir, bu daha sonra ilgili nörotransmiterleri inhibe eder ve duygusal değişiklikleri tetikler.(Lv, Liu, Zhang, & Tzeng, 2013)

Dental anksiyete kontrolü için aromaterapi uygulamalarında sıklıkla lavanta yağı kullanılmıştır. Gerçek lavanta veya ingiliz lavanta olarak da bilinen lavanta, buharla damıtılmış bir yöntemle çiçeklerden yapılır. Lavantaların birincil bileşenleri linalool (monoterpen alkol) ve linalil asetattır (ester). Monoterpen alkollerin yatıştırıcı bir etkisi vardır, rahatsızlığı giderir ve bağışıklık fonksiyonunu destekler. Esterler, antispazmodik, rahatlatıcı ve dengeleyici özelliklere sahiptir. Lavanta (Lavandula angustifolia) esansiyel yağının aroması, otonom sinir sisteminin parasempatik uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir; bu da kaygının azalmasına, ruh halinin iyileşmesine ve sedasyonun artmasına neden olur.(Moss, Cook, Wesnes, & Duckett, 2003)

Aromaterapi uygulamaları, dental implant ameliyatları, mandibular üçüncü azı dişleri ve pediatrik diş tedavileri gibi geniş bir yelpazede diş tedavisi gören veya planlanan diş randevularını bekleyen katılımcılar arasında araştırılmıştır.

Mandibular üçüncü azı dişlerinin çekimi sırasında lavanta aromaterapisinin anksiyolitik etkilerini değerlendiren çalışmalarda, ameliyathanelerde lavanta kokusu ile aromaterapi uygulanan grubta kontrol grubuna göre kan basıncı, solunum hızı, anksiyete veya ağrı seviyesinin etkili bir şekilde düşük olduğu bildirilmiştir.(Karan, 2019; Nardarajah, 2018) Deng ve Chen(Deng, 2017) ile Cao ve ark.(Cao, 2016) yapmış oldukları çalışmalarda, dental implant ameliyatlarında aromaterapinin dental anksiyete üzerine etkisini incelemişlerdir. Cao ve ark.(Cao, 2016), ortamdaki lavanta kokusunun kan basıncını ve kalp atış hızını düşürmede ve ağrıyı azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir. Deng ve Chen(Deng, 2017) ise lavanta aromaterapisi uygulanan grubun kontrol grubuna göre dental anksiyete puanlarında (Modifiye Dental Anksiyete Ölçeği, MDAS) daha fazla azalma gösterdiğini belirtmiştir.

Sabit protezler için diş kesimi yapılan hastalarda aromaterapinin dental anksiyete üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Wang ve Yang(Wang, 2014) dental anksiyete hastalarında aromaterapinin anksiyolitik etkilerini araştırmışlardır. Diş kliniklerinde lavanta kokusunun, diş kesimi sırasında hastaların kan basıncını etkili bir şekilde koruyabildiğini ve ağrıyı hafifletebileceğini göstermiştir.

Dental anksiyete yönetimi için bekleme odalarında kullanılan lavanta aromaterapisinin etkilerini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır.(Kritsidima et al., 2010; Premkumar, 2019; Venkataramana, 2016; Zabirunnisa et al., 2014) Yapılan çalışmalarda lavanta aromaterapi uygulamasından sonra dental anksiyete skorunda önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir.(Premkumar, 2019; Venkataramana, 2016; Zabirunnisa et al., 2014) Premkumar ve ark.(Premkumar, 2019) bekleme odalarında lavanta ve gül kokuları arasında gruplar arası karşılaştırmalar yapmıştır. Lavanta aromaterapisi gülle karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncında daha fazla azalma olduğu ve her iki uygulamanın da diyastolik kan basıncında negatif kontrol grubuna kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Dental anksiyetede aromaterapi olarak ikinci sıklıkta kullanılan yağ portakal yağıdır. Genellikle tatlı portakal olarak adlandırılan portakal esansiyel yağı (Citrus sinensis) Rutaceae ailesinin bir üyesidir.(B., 2002) Portakal yağındaki ana bileşen, d-limonen adı verilen bir monoterpendir. Monoterpenler, narenciye kabuğu yağlarının %90'ında bulunarak enerji verici niteliklere ve bağışıklık destekleyici etkilere sahiptir.(Higley, 2012) Çalışmalar, portakal kokusunun kaygıyı azaltmak için uygun bir aroma olduğunu göstermektedir. Lehrner ve arkadaşları, parasempatik sinir sis-

teminin aktivitesini % 12 arttırdığını ve sempatik sinir sisteminin aktivitesini % 16 azalttığını belirtmiştir.(Lehrner, Eckersberger, Walla, Potsch, & Deecke, 2000)

Hasheminia ve arkadaşları mandibular üçüncü azı dişlerinin çekimi sırasında portakal aromaterapinin anksiyolitik etkinliğini ortalama kan basıncı, nabız hızı ve solunum hızı gibi yaşamsal belirtilerin tekrarlı ölçümleri ile araştırmıştır.(Hasheminia, Kalantar Motamedi, Karimi Ahmadabadi, Hashemzehi, & Haghighat, 2014) Sonuçlar bu tür anksiyete ile ilişkili fizyolojik parametrelerin portakal aromaterapi uygulanan grubta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Pediatrik diş tedavileri sırasında aromaterapinin anksiyolitik etkisi araştırılmıştır.(Jafarzadeh, Arman, & Pour, 2013; Soni, 2018) Jafarzadeh ve arkadaşları, dental profilaksi tedavisi sırasında portakal aromaterapinin kontrol grubuna kıyasla çocukların tükürük kortizol düzeyi ve nabız hızında önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir.(Jafarzadeh et al., 2013) Cam iyonomer sement restorasyonu yapılan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, negatif kontrol grubuna kıyasla portakal ortam kokusunun çocuklarda kan basıncını ve nabız hızını düşürebildiğini ve ilk diş ziyaretleri sırasında diş kaygılarını hafifletebileceğini göstermiştir.(Soni, 2018)

Lehrner ve ark. portakal kokusunun rahatlatıcı etkisi olduğunu bildirmiştir.(Lehrner et al., 2000) Özellikle, portakal aromaterapi ile tedavi edilen gruptaki kadınların, negatif kontrol grubuna kıyasla daha düşük kaygı düzeylerine ve daha olumlu bir ruh haline sahip oldukları gözlenmiştir. Lehrner ve ark. başka bir çalışmada, diş kliniklerinin bekleme odalarında lavanta kokusu ve portakal kokusunun anksiyolitik etkilerini karşılaştırmıştır ve iki aromaterapinin de, negatif kontrol grubuna kıyasla kaygıyı azaltmada ve ruh halini iyileştirmede etkili olduğunu göstermişlerdir. (Lehrner, Marwinski, Lehr, Johren, & Deecke, 2005)

Bununla birlikte, aromaterapinin dental anksiyete üzerindeki etkileri konusunda bazı farklı sonuçlar da olmuştur. Portakal ve elma kokularının anksiyolitik etkileri kontrol grubu ile karşılaştırılırken, Toet ve ark.(Toet, Smeets, van Dijk, Dijkstra, & van den Reijen, 2010) hem portakal hem de elma aromaterapisinin öngörülen kaygı veya ruh hali üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Dahil edilen bu çalışmaların hepsinde aromaterapi kullanımına ilişkin herhangi bir yan etki (örneğin uyuşukluk ve konfüzyon) rapor edilmediğine dikkat edilmelidir. Sonuçlar, dental anksiyete yönetimi için dental uygulamalarda ortam kokularının, çocuklar dahil hastalar için güvenli ve genelleştirilebilir olabileceğini düşündürmektedir.

Alerjisi olan katılımcılar çalışmalara dahil edilmediğinden uygulayıcıların her hasta için dikkatle alerjiye odaklanmış bir klinik öykü alması

gereklidir ve ilgili alerjileri olan hastalara aromaterapi uygulamasından kaçınmalıdır. Lavanta kullanımında hasta anksiyete veya depresyon için ilaç kullanıyorsa, dikkat edilmelidir çünkü bu ilaçların etkilerini artırabilir.(Buckle, 2015)

Aromaterapi dental anksiyeteyi azaltmada oldukça güvenli olmasına rağmen, tamamlayıcı bir terapidir. Dental anksiyeteyi azaltmaya yönelik diğer yöntemlere alternatif olarak düşünülmemelidir. Bununla birlikte, bu umut verici alanda aromaterapinin dental anksiyeteye etkisini göstermek için sağlam tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

B., Mohamadi. (2002). *Herbal Essential Oil*. Tehran: Nooerdanrsh.

Baig, A. R., Daokar, S., Ali, S.N. (2017). Aromatic Dentistry. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 16*(5), 57-60.

Buckle, J. (2015). *Clinical aromatherapy: Essential oils in healthcare*: MO: Elsevier.

Campos, J. A. D. B., Presoto, C. D., Martins, C. S., Domingos, P. A. D. S., & Maroco, J. . (2013). Dental anxiety: Prevalence and evaluation of psychometric properties of a scale. *Psychology, Community & Health,, 2*, 19-27.

Cao, Y., He, H., & Wang, Y. (2016). Effect of combined utilization of lavender scent and music on patients' anxiety during dental implant surgery. *Journal of Oral Science Research, 32*, 1047-1050.

Chen, Q., Wang, L., Ge, L., Gao, Y., & Wang, H. (2015). The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction: a systematic review. *PLoS One, 10*(4), e0121410. doi: 10.1371/journal.pone.0121410

Dantas, L. P., de Oliveira-Ribeiro, A., de Almeida-Souza, L. M., & Groppo, F. C. (2017). Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 22*(1), e95-e101. doi: 10.4317/medoral.21140

Deng, W., & Chen, G. (2017). The psychological assessment with aroma therapy of dental implant clinical effective. *Chinese Journal of Oral Implantology, 22*, 134-136.

Elisabetsky, E., Marschner, J., & Souza, D. O. (1995). Effects of Linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res, 20*(4), 461-465. doi: 10.1007/BF00973103

Fukumoto, S., Morishita, A., Furutachi, K., Terashima, T., Nakayama, T., &, & Yokogoshi, H. (2008). Effect of flavour components in lemon essential oil on physical or psychological stress. *Stress Health, 24*, 3-12.

Hasheminia, D., Kalantar Motamedi, M. R., Karimi Ahmadabadi, F., Hashemzehi, H., & Haghighat, A. (2014). Can ambient orange fragrance reduce patient anxiety during surgical removal of impacted mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg, 72*(9), 1671-1676. doi: 10.1016/j.joms.2014.03.031

Higley, C., & Higley, A. (2012). (13th ed.). . (2012). *Reference guide for essential oils*.

Jafarzadeh, M., Arman, S., & Pour, F. F. (2013). Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: A randomized controlled clinical trial. *Adv Biomed Res, 2*, 10. doi: 10.4103/2277-9175.107968

Karan, N. B. (2019). Influence of lavender oil inhalation on vital signs and anxiety: A randomized clinical trial. *Physiol Behav, 211*, 112676. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112676

Kim, M., Kwon, YJ. (2010). Effects of aroma inhalation on blood pressure, pulse, visual analog scale, and McNair scale in nursing students practicing intravenous injection at the first time. *Adv Sci Technol, 23*(61), 8.

Klages, U., Ulusoy, O., Kianifard, S., & Wehrbein, H. (2004). Dental trait anxiety and pain sensitivity as predictors of expected and experienced pain in stressful dental procedures. *Eur J Oral Sci, 112*(6), 477-483. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00167.x

Kritsidima, M., Newton, T., & Asimakopoulou, K. (2010). The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol, 38*(1), 83-87. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00511.x

Kutlu, AK., Yılmaz, E., Çeçen, D. (2008). Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *TLN, 3*(125), 30.

Lader, M., & Petursson, H. (1983). Rational use of anxiolytic/sedative drugs. *Drugs, 25*(5), 514-528. doi: 10.2165/00003495-198325050-00004

Lee, M. S., Choi, J., Posadzki, P., & Ernst, E. (2012). Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas, 71*(3), 257-260. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.018

Lehrner, J., Eckersberger, C., Walla, P., Potsch, G., & Deecke, L. (2000). Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol Behav, 71*(1-2), 83-86. doi: 10.1016/s0031-9384(00)00308-5

Lehrner, J., Marwinski, G., Lehr, S., Johren, P., & Deecke, L. (2005). Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav, 86*(1-2), 92-95. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.06.031

Lv, X. N., Liu, Z. J., Zhang, H. J., & Tzeng, C. M. (2013). Aromatherapy and the central nerve system (CNS): therapeutic mechanism and its associated genes. *Curr Drug Targets, 14*(8), 872-879. doi: 10.2174/1389450111314080007

Moss, M., Cook, J., Wesnes, K., & Duckett, P. (2003). Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *Int J Neurosci, 113*(1), 15-38. doi: 10.1080/00207450390161903

Nardarajah, D., Dhanraj, M., & Jain, A. R. (2018). Effects of lavender aromatherapy on anxiety levels of patients undergoing mandibular third molar extraction. *Drug Invention Today Journal Translated Name Drug Invention Today, 10*, 1318-1322.

Pereira, I., Severino, P., Santos, A. C., Silva, A. M., & Souto, E. B. (2018). Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery

systems. *Colloids Surf B Biointerfaces, 171*, 566-578. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.001

Premkumar, K. S., Syed Aafaque, J., Sumalatha, S., & Narendran, N. (2019). Effect of aromatherapy on dental anxiety among orthodontic patients: A randomized controlled trial. *Cureus, 11*, e5306.

Reis, D., & Jones, T. (2017). Aromatherapy: Using Essential Oils as a Supportive Therapy. *Clin J Oncol Nurs, 21*(1), 16-19. doi: 10.1188/17.CJON.16-19

Sirin, Y., Humphris, G., Sencan, S., & Firat, D. (2012). What is the most fearful intervention in ambulatory oral surgery? Analysis of an outpatient clinic. *Int J Oral Maxillofac Surg, 41*(10), 1284-1290. doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.013

Soni, S., Bhatia, R., & Oberoi, J. (2018). Evaluation of the efficacy of aromatherapy on anxiety level among pediatric patients in a dental setting: A randomized control trial. *International Journal of Oral Care and Research, 6*, 44-49.

Stewart, D. . (2005). *The chemistry of essential oils made simple: God's love manifest in molecules*.

Tankam, J. M., & Ito, M. (2013). Inhalation of the essential oil of Piper guineense from Cameroon shows sedative and anxiolytic-like effects in mice. *Biol Pharm Bull, 36*(10), 1608-1614. doi: 10.1248/bpb.b13-00491

Toet, A., Smeets, M. A., van Dijk, E., Dijkstra, D., & van den Reijen, L. (2010). Effects of Pleasant Ambient Fragrances on Dental Fear: Comparing Apples and Oranges. *Chemosens Percept, 3*(3-4), 182-189. doi: 10.1007/s12078-010-9078-9

Venkataramana, M., Pratap, K. V. N. R., Padma, M., Kalyan, S., Reddy, A. A., & Sandhya, P. (2016). Effect of aromatherapy on dental patientanxiety: A randomized controlled trial. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry, 14*, 131-134.

Wang, S., & Yang, X. (2014). A comparative analysis of the effects of music therapy and aromatherapy on dental anxiety. *Journal of Qiqihar Medical University, 35*, 1433-1435.

Zabirunnisa, M., Gadagi, J. S., Gadde, P., Myla, N., Koneru, J., & Thatimatla, C. (2014). Dental patient anxiety: Possible deal with Lavender fragrance. *J Res Pharm Pract, 3*(3), 100-103. doi: 10.4103/2279-042X.141116

Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna), 121*(8), 799-817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8

Bölüm 37

KO-KÜLTÜR HÜCRE YÖNTEMLERİ

Aslı ELDEM[1]
Melek PEHLİVAN[2]

1 Dokt. Öğr, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, aslierdem45@gmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, pehlivanmlk@gmail.com

GİRİŞ

İnsan vücudunda pek çok hastalığın mekanizmasının belirlenmesi için bir hücrenin diğer hücre veya hücrelerle iletişimini, organizasyonunu, farklılaşma ve homeostazını iyi anlamak gerekir. Bir dokunun hücre dışı matrisi (ECM), matris üretimini ve hücre işlevselliğini düzenlemek için birbirleriyle doğrudan veya dolaylı olarak iletişim kuran kök hücreler, fibroblastlar, mezenkimal, endotelyal, düz kas ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücre türleri ile etkileşim içerisindedir (Kook ve ark., 2017). Bu hücresel bileşenlerin etkileşimi normal dokuların fizyolojik yapısını ve homeostazını düzenlerken, kanser hücrelerinde tümör mikroçevresi veya tümör stromasındaki etkileşimler de kanser progresyonuna önemli bir katkı sağlamaktadır. Özellikle kanser ve stromal hücreler arasındaki bu etkileşim, kanser sürecinin başlangıcından bu hücrelerin terapötik ilaçlara direnç geliştirmesine kadar geçen süreçte rol alırlar. Bu nedenle ilaç firmaları kanser terapötiklerinin geliştirilmesi için, tümör mikroçevresinde stroma aracılı etkilerin hedeflenmesi adına hücre kültürü çalışmalarına büyük yatırım yapmaktadırlar (Xin ve ark., 2019).

Hücre kültürü çalışmalarında genellikle, hücreleri yapay olarak sentetik substratlar üzerinde üreten iki boyutlu (2B) in vitro hücre kültür sistemleri kullanılmaktadır. 2B kültürlerle yapılan çalışmalar, temel biyoloji ve hastalık süreçlerini analiz etmeyi amaçlayan araştırmalar açısından çok verimli olmuştur. Klasik olarak tercih edilen bu statik kültür modelleri uygun ve hızlı bir hücre üretim imkanı sağlasa da, canlı organizmadaki şartları modellemede yetersiz kalmaktadır. Geleneksel 2B metotların in vivo doku mikroçevrelerindeki uygun yapıları ve hücreler arası sinyal iletimlerini sağlaması tam anlamıyla mümkün olamamaktadır (Haycock, 2011; Duval ve ark., 2017). Bu nedenle, in vivo tümör mikroçevresini iyi modelleyen in vitro hücre tabanlı modellere ihtiyaç duyulmuştur. Hücreler ve onları çevreleyen hücre dışı matris arasındaki bağlantıların dokuya özgü bir şekilde hücresel davranışın birçok yönünü aktif olarak etkilediği bilinmektedir (Langhans, 2018). O nedenle hücre-hücre teması veya otokrin ve parakrin etkileşimler sonrası oluşan hücresel mekanizmaları araştırmak için ko-kültür sistemleri geliştirilmiştir (Bogdanowicz & Lu, 2013a).

Temel düzeyde bir ko-kültür, iki veya daha fazla ökaryotik hücre tipinin veya ökaryotik ve prokaryotik hücrelerin birlikte kültürlenmesi düzeneğidir. Farklı hücreler arasındaki iletişim, çok hücreli ECM 'nin geliştirilmesi ve düzenlenmesi için gerekli olan hücre fonksiyonları açısından oldukça önemlidir (Goers ve ark., 2014). Ko-kültürler, birçok büyüme faktörleri ve sitokinlerinde dahil olduğu proteinlerin salgılanması veya kök hücrelerin parakrin etkisi sonucu, hücre proliferasyonuna, idamesine, göçüne, farklılaşmasına, yapışmasına ayrıca hücre iskeleti organizasyonu-

na ve hücre sinyal iletimine olanak sağlarlar (Kook ve ark., 2017). Kültürdeki hücre-hücre etkileşimleri, doğrudan hücreler arası temasın yanı sıra, hücrelerden salgılanan moleküller tarafından kontrol edilmektedir. Matris proteinleri, glikoproteinler, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, büyüme faktörleri ve diğer salgılanan proteinlerdeki dinamik değişiklikler, normal fizyoloji ve gelişimde, genetik bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalıkta etkili olmaktadırlar (Langhans, 2018). O nedenle hücre popülasyonları arasındaki doğrudan ve dolaylı etkileşimleri incelemek, belirli popülasyonlar için kültür başarısını arttırmak, popülasyonlar arasında sentetik etkileşimleri kurmak veya biyomimetik ortamlar oluşturmak için ko-kültürler kullanılmaktadır.

Ko-kültürler hücrelerin pH, hipoksik, normoksik gibi farklı koşullar altındaki davranışlarının incelenmesi veya ilaçlar, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri gibi farklı ajanlarla aktivasyonu sonucu hücrelerin verdikleri biyolojik yanıtları incelemek için in vitro şartlarda iyi bir model oluştururlar (Kasper ve ark., 2018). Ayrıca substrat geometrisinin ve substrat ile etkileşiminin hücre yanıtı üzerindeki etkisini incelemek için de fizyolojik olarak ilgili ko-kültür modelleri kullanılmaktadır (Bogdanowicz & Lu, 2013b).

Ko-kültür modelleri ilk olarak 2B gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde, 2B tek hücre kültürleri için oluşturulan birçok yöntem ko-kültürlere kolayca adapte edilebilmiştir (Huh ve ark., 2011). Ancak 2B ko-kültür sistemlerinin, hücreler arasındaki etkileşimleri çalışmak için canlı organizmadaki koşulları hala tam olarak taklit edemediği gözlenince ilerleyen çalışmalar ile bir kültür sisteminin bir diğeri üzerindeki etkisini incelemek için üç boyutlu (3B) hücre ko-kültürü modelleri geliştirilmiştir.

3B ko-kültürler kullanılan doğal matris malzemesinin mekanik özellikleri, yüzey kimyasının optimal kombinasyonu ile hücrelerin daha adhesiv olmasına, yeterli miktarda oksijen elde edilmesine ve besinler ile atık ürünlerin yeterli miktarda difüzyonuna fırsat sağladıkları için in vivo ortamlara benzeyen bir ortamda biyolojik süreçlere yönelik çalışmalara izin verirler. Böylece hücreler için daha fizyolojik bir ortam sağlanmış olduğundan hücresel fonksiyon ve farklılaşma çalışmaları, doku rejenerasyonu, hücre göçü çalışmaları, gen ifade analizleri, ilaç araştırmaları gibi birçok alanda 3B ko-kültür sistemleri tercih edilmektedir (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019). Özellikle tümör ve stromal hücreler arasında yapılan ko-kültürler, in vivo tümör dokularında doğal olarak meydana gelen stromal aracılı etkileri yakından modelleyebilmektedirler. Bu ko-kültürler yapay 3B kültür platformların 2B platformlara kıyasla hücresel çoğalma ve etkileşimi için ek bir boyut sağlayarak, hücre morfolojisinin ve hücre-hücre etkileşimleri veya bu etkileşimlere neden olan sinyal iletimlerinin incelenmesi açısından fırsat sağlamaktadır. Gerçek dokularda doğal

olarak meydana gelen çift yönlü hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerini simüle etmek, kanser gelişimi üzerindeki stroma aracılı etkileri değerlendirmek için ideal ortam sunarlar (Xin ve ark., 2019).

Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarındaki gelişmeler sonrasında, uygun fiziksel ve biyokimyasal özelliklere sahip kültür sistemlerini geliştirmek ve dokuya özgü optimum şartları sağlayacak bir mikroçevre oluşturmak amacıyla hücresel iskeleleri kullanan 3B ko-kültür sistemleri temel olarak direkt (doğrudan) ve indirekt (dolaylı) ko-kültür olmak üzere iki ana başlığa ayrılmaktadır (Kook ve ark., 2017; Shimasaki ve ark., 2018).

1) Direk (Doğrudan) Ko-kültür Sistemi

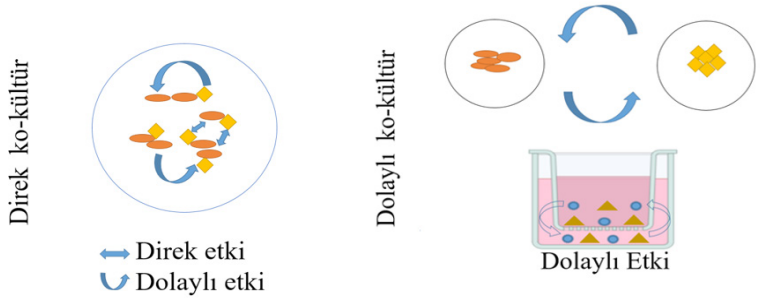
Hücreler arasında fiziksel temasa izin veren en basit ko-kültür sistemidir. Direk ko-kültür sistemlerinde, hücreler aynı kültür ortamında birlikte kültüre edilir ve birbirleriyle direk temas edebilirler. Direk ko-kültür sistemlerinde, farklı tipte üretilen hücreler çözünür faktörlerin paraselüler difüzyonu ve hücre ile hücre dışı matris iletişimi sayesinde birbirleriyle etkileşim içerisindedirler (Kook ve ark., 2017).

Direk ko-kültür sistemleri, teknik açıdan zor olmaması, tüm adhesiv hücre tiplerinin kullanabilmesi ve her hücre tipinin yoğunluğunun kültürdeki heterosellüler bağlantı derecesini kontrol edebilmesi açısından çeşitli avantajlara sahiptir. Ancak ko-kültür sisteminde bir hücre tipi tarafından üretilen biyomoleküllerin aracılık ettiği hücre-hücre etkileşiminin derecesinin belirlenememesi ve her hücre popülasyonunun gözlemlenen etkilere katkısının değerlendirilememesi doğrudan ko-kültür sistemlerinin dezavantajlarındandır (Kook ve ark., 2017). Ayrıca salgılanan faktörlerin kaynağının ayırt edilememesi, hücrelerin oranlarının iyi optimize edilememesi ya da kullanılacak ortam seçiminde hata yapılması durumunda olumsuz sonuçlar doğabilmektedir. Bununla birlikte, heterosferoid bazlı ko-kültürlerle ilişkili birçok zorluk bulunmaktadır. Örneğin, doğrudan temas halindeki hücreler aynı kültür ortamını paylaşmalıdır ancak tüm ko-kültür hücre tipleri için uygun olmayabilir. Bu nedenle, farklı ortam optimizasyonları gerekebilir (Xin ve ark., 2019).

2) Dolaylı (İndirek) Ko-Kültür Sistem

Dolaylı ko-kültür sistemlerinde, direk hücre-hücre etkileşimi olmadan iki veya daha fazla hücre çeşidi aynı koşullar altında kültürlenir. Bu sistemde hücre-hücre etkileşimi için parakrin sinyalizasyonu kullanılır (Kook ve ark., 2017). Bu, ya koşullandırılmış ortam (Condition medium) çalışmaları kullanılarak ya da hücre-hücre temasını önlerken hücre türleri arasında çözünür faktörlerin değiş tokuşuna izin veren fiziksel bir bariyer veya zar oluşturarak elde edilebilir (Bogdanowicz & Lu, 2013a). Koşullu ortamın kullanıldığı kültürlerde bir hücrenin ortamı diğer hücre-

nin üretimi için kullanılır. Böylece farklı hücrelerin metabolik ve fonksiyonel değişikliklerini değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Koşullu ortamın avantajları, herhangi bir çözülebilir faktörle ilişkili etkinin saptanmasına izin vermesi ve birlikte kültür ortamında bu faktörlerin daha sonra tanımlanması için fırsat tanımasıdır (Bogdanowicz & Lu, 2013b). Dolaylı ko-kültür sistemi için standart parametre, hücrelerin ayrılması için bir bariyere sahip olmasıdır (Tan ve ark., 2019). Bu ko-kültür modeli, hücre tiplerini kültür rezervuarında (kuyucuk) birbirinden ayıran, ancak aralarında salgılanan faktörlerin değişimini sağlayan bir tür geçirgen bariyer gerektirir. Bu geçirgen bariyer, çıkarılabilir bir geçirgen ayırıcı veya bir transwell sistemi olabilir (Bogdanowicz & Lu, 2013a). Gözlenen hücre yanıtı ve çözünür faktörlerin taşınması, kullanılan bariyerin özelliklerine bağlıdır. Bariyer ilerleyen aşamalarda hücre göçüne ve kontrollü hücre-hücre temasına izin verecek şekilde çıkarılabilir. Bu yöntemin dezavantajı, yalnız olgunlaşmamış bölücülerin kullanılması, salgılanan faktörlerin kaynağının ayırt edilememesidir (Bogdanowicz & Lu, 2013b).



Şekil 1. *Direk ve Dolaylı ko-kültür. (Shimasaki ve ark., 2018'den modifiye edilmiştir.)*

3B Ko-kültür Modelleme için Geliştirilen Stratejiler:

Direk ya da dolaylı ko-kültür sistemleri, tıp ve doku mühendisliği alanlarındaki gelişmeler sayesinde ciddi ilerleme sağlamıştır. Ko-kültür modellerini oluştururken çalışılmak istenen araştırma konusuna göre çok çeşitli materyaller üretilmiştir. Bu materyaller iskele modelleri ve iskele içermeyen modeller olarak sınıflandırılabilirler (Langhans, 2018). Bu modeller içerisinde en yaygın kullanılan kültürleme sistemleri aşağıda tartışılmıştır (Tan ve ark., 2019).

Asılı Damla Yöntemi:

3 boyutlu kültür için asılı damla tekniği, 1944 yılında Johannes Holtfreter tarafından embriyonik kök hücrelerin yetiştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Bu teknik daha sonra çok hücreli sferoid üretme yeteneğine sahip iskelesiz 3B kültür modellerinin temeli haline gelmiştir (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019). Asılı damla yönteminin prensibi, bir hücre damlasının yüzey gerilimini ve yerçekimini kullanarak damlacığın kapağın alt tarafına asılı kalmasını sağlamaktır. Böylece hücrelerin kümelenmesi sağlanır. Bu teknik, hücrelerin sağlanan matrislere veya yapı iskelelerine bağlı olmak yerine kendiliğinden birbirleri ile kümelenme eğilimine dayandığından, 3B yapı oluşumundan kaynaklanan etkilerle ilgili sorun oluşturmazlar. Bu yöntemin, sferoid üretiminde başarılı olduğu ve farklı hücrelere uygulanabildiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2020). Sferoid, kültür substratına yapışmadan da üreyebilen bir arada kümelenmiş hücre topluluğu demektir (Fennema ve ark., 2013). Asılı damla yönteminde damla başına bir 3B sferoid oluşturmak için yapılan deneyler tekrarlandığında paralel sonuçlar elde edilmektedir. Ancak bu yöntemde, ortamın buharlaşması nedeniyle damlacığın ozmolaritesi yükseleceğinden, hücrenin canlılığı ve uzun vadeli üretimi için sorun yaşanabileceği de bilinmektedir (Zhang ve ark., 2020). Hücre süspansiyonunun sınırlı hacmi olması ve damlama sırasında kontaminasyona açık olması da dezavantaj olarak görülmektedir (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019). Örneğin damlacığın düşmesini önlemek için önerilen damla hacmi 10-20 µl arasındadır. Dolayısı ile çok hücreli tümör sferoidlerindeki hücre sayısı sınırlıdır. Ayrıca, hücre kültürü çalışması başladıktan sonra ortam değiştirilmesinde yaşanan sıkıntılar nedeniyle ilaç çalışmalarında kullanımı sınırlıdır (Donglai ve ark., 2017).

Mikroakışkan Sistem:

Mikroakışkan sistemler, tek hücre analizi, hücre içi sinyal iletimi ve tümör ilaç direnci gibi kanserle ilgili çeşitli çalışmalar için kullanılan sıvı tabanlı sistemlerdir. Hücrelerde eşzamanlı olarak beslenmenin devamlılığı ve atıkların uzaklaştırılması sağlandığı için hücre çoğalması ve idamesinde biyokimyasal açıdan dinamik bir ortam oluştururlar. Mikroakışkan cihazlar, ilaçların veya büyüme faktörleri gibi diğer çözünür moleküllerin sürekli uygulanmasına veya farklı hücre tiplerini barındırabilen farklı bölmeler arasında sıvı alışverişine izin verirler (Langhans, 2018).

Mikroakışkan hücre kültürü platformları, canlı hücre görüntülemeye uygun, uzun süreli takip için iyi kontrol edilen hücresel mikro-ortamlar oluşturur (Duncombe ve ark., 2015). Mikro ve nano ölçekli üretimde teknolojinin gelişmesi ile mikroakışkan cihazların üretiminde ilerleme sağlanmıştır (Duval ve ark., 2017). Mikroakışkan çipler genellikle polidimetilsiloksan (PDMS), polikarbonat, silikon, matrigel, hiyalüronik asit, kollajen,

gibi çeşitli malzemeler kullanılarak üretilirler (Mofazzal Jahromi ve ark., 2019).

Mikroakışkan sistemler, daha az hücre, daha kısa reaksiyon süresi ve birçok deneyi paralel olarak gerçekleştirme gibi çeşitli avantajlara sahiptir (Chou ve ark., 2015). Bu sistemler, küçük boyutlu kanalları nedeniyle yeterli oksijenasyona ve hızlı beslenme difüzyonuna izin vermektedirler (Lee ve ark., 2011; Tehranirokh ve ark., 2013). Ayrıca mikroakışkan cihazların yapımında kullanılan polidimetilsiloksan (PDMS) gibi bazı substratlar, hücre proliferasyonunu etkileyen O_2'ye karşı geçirgendir (Hsiao ve ark., 2009). Bu özellikleri nedeni ile mikroakışkanlar, özel mikroçevrelere, yüksek verimli ilaç taramasına, hücre kapsülleme ve ko-kültür sistemlerine uyarlanabilmektedir (Kook ve ark., 2017; Lecuit & Lenne, 2007).

Biyoreaktör:

Biyoreaktör kültür yöntemi, 1970'lerde Durand ve Sutherland tarafından tümör hücrelerinin radyoterapi direnci ile ilişkisini amaçlayan çalışmasından türetilmiştir. Bu sistem, hücre kültüründe hücrelerin askıda kalmasını ve ortamın karıştırılmasını sağlamak için sürekli olarak dönen bir pervane içermektedir. Böylece besin ve oksijen homojen dağılırken, hücrelerin birbirine yapışması engellenmiş olur (Donglai ve ark., 2017).

3B hücre kültürü için stabil iskeleler kullanılırsa, biyoreaktörler, sadece optimal koşulları koruyarak değil, aynı zamanda, hücre ekimi sırasında, tek tip hücre dağılımını sağlayarak doku mühendisliği yapılmış greftlerin üretilmesini kolaylaştırabilir. Biyoreaktörler tarafından otomatik bir şekilde yürütülen dinamik hücre ekim prosedürleri, kararlı iskeleler arasında eşit hücre dağılımı ile sonuçlanma potansiyeline sahiptir (Schmid ve ark., 2018).

Biyoreaktör, ko-kültür sistemlerinin nicel ve sistematik çalışmasını sağlamaktadır. Biyoreaktör gövdesi polikarbonattan yapılmış iki odadan oluşur ve aralarında değişimin meydana geldiği bir mikro gözenekli filtre zarı bulunmaktadır. İki bölmeli konfigürasyon, her bölmedeki biyokütlenin izlenmesine ve oksijen koşullarının bağımsız kontrolüne izin vermektedir. Biyoreaktör, fermantasyon sırasında, tek başına olan türlerin biyokütle gelişimini de kontrol etmektedir (Tan ve ark., 2019).

Biyoreaktörler, içlerindeki fiziksel ve kimyasal faktörlerin besin sirkülasyonunu, metabolik atıkların atılmasını ve homojenliğini sağlamak üzere geliştirilmiştir. Bu nedenle biyoreaktör tabanlı hücre kültürü modelleri, yoğun hücre çoğalması ve antikorlar veya büyüme faktörleri gibi büyük ölçekli biyomolekül üretimi için uygundur (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019) Kültüre mekanik stimulasyonun eklenmesi, gereksinimlere göre iskeleler kurulabilmesi de diğer avantajlarından biridir.

Biyoreaktör kullanmanın dezavantajı ise, iki organizmayı birlikte kültürlemeyi optimize etmek için gerçekleştirilecek birçok optimizasyon basamaklarının olmasıdır. Çok fazla ortama ihtiyaç duyulması, aynı zamanda sınırlı sayıda deney yapılmasına izin verilmesi açısından da dezavantaj oluşturmaktadır (Kima ve ark., 2016).

Hidrojel:

Hücre kültürü için bu teknik ilk Lim ve ark. tarafından pankeras hücrelerinin kalsiyum aljinat çözeltisiyle karıştırılması ile geliştirilmiştir (Andersen ve ark., 2015). Farklı tipte biyopolimerlerden yapılmış hidrojeller, uyaranlara duyarlı, hidrofilik ve biyouyumlu özellikleri ve hücre kapsülleme kolaylığı nedeniyle doku mühendisliği uygulamalarında 3B hücre kültürü iskeleleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Langhans, 2018).

Hidrojeller, genellikle çok küçük olan ve hücre şeklini, hücre hareketliliğini, hücre çoğalmasını ve matris üretimini desteklemek için gereken mikron / nanometre boyutlu ağdan oluşmaktadırlar (Duval ve ark., 2017). Hidrojeller, doğal monomerlerden yapılmış polimer ağlarından oluşan doğal hidrojeller ve sentetik monomerlerden oluşan sentetik hidrojeller olmak üzere iki grupta toplanır (Zhang ve ark., 2020). Doğal hidrojeller, doğal ligand ortamı sağladığı gibi büyüme faktörlerini de içerebilir. Kollajen, matrijel, fibrin gibi doğal bileşenlerden oluşan hidrojeller biyouyumludur ve birçok fizyolojik hücre fonksiyonunun (yüksek hücre canlılığı, kontrollü proliferasyon veya farklılaşma) gerçekleşmesine olanak sağlar (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019). Sentetik hidrojelleri işlevselleştirmek için büyüme faktörleri gibi takviyelerin eklenmesi gerekebilir. Sentetik hidrojeller, fonksiyonel olarak modifiye edilebildikleri, büyüme faktörlerini kapsülledikleri ve proteolitik bölgeleri içerdikleri için avantaj sağlamaktadırlar. Kimyasal ve fiziksel açıdan iyi tanımlanmış olmaları, sertlik veya gözeneklilik açısından modifiye edilebilir olmaları bu malzemelerin 3B hücre kültürü iskeleleri olarak tercih edilmelerine neden olmaktadır. Sentetik hidrojeller, doğal olmayan ve doğal polimerler olarak kategorize edilebilir. Sentetik doğal polimerler, tekrarlanabilir sonuçlar için tutarlı malzeme özelliklerine sahiptirler. Doğal sentezlenmiş hidrojeller, biyolojik yapısı nedeniyle hücrelerin kapsüllenmesi açısından oldukça uyumludur. Ancak kimyasal sentez gereksinimlerinin karmaşıklığı nedeniyle malzeme maliyetinin yüksek olması bir dezavantaj oluşturmaktadır (Langhans, 2018).

Transwell Sistemi:

1962'de Stephan Boyden tarafından geliştirilen sistem genel olarak kanser hücresi migrasyonunun değerlendirmesi için kullanılan ideal bir yöntemdir. Transwell sistemi alt ve üst (filtre) iki bölmeden oluşmaktadır (Shimasaki ve ark., 2018). Hücreler doğrudan üst bölmenin altındaki göze-

nekli bir zar üzerine ekilir. Gözenekli zar, iki bölmeyi fiziksel olarak izole ederek iki bölmedeki farklı kültür koşullarının bir kemoatraktan oluşturmasına izin verir. Membrandan kemoatraktana doğru göç edebilen hücrelerin sayısı, kolorimetrik veya görüntüleme teknikleri kullanılarak ölçülür (Xin ve ark., 2019). Kemoatraktan gradyanı, tipik olarak alt bölmede % 10 FBS (Fetal Bovine serum) içeren ortam ve üst bölmede ≥% 1 FBS içeren ortam ile birleştirilir. Diğer kemoatraktanlar arasında ECM proteinleri, bireysel büyüme faktörleri ve diğer hücre türlerinden gelen parakrin sinyalleri yaygın olarak kullanılır (Katt ve ark., 2016). İn vivo duruma benzer bir hücre kültürü ortamı oluşturmak için tasarlanan transwell sistemi, farklı deneysel gereksinimleri karşılamak için farklı membranlara ve farklı gözenek boyutlarına sahiptir (Tan ve ark., 2019).

Transwell tabanlı analizlerde sıklıkla migrasyon, invazyon ve transendotelyal migrasyon analizleri değerlendirilmektedir. Migrasyon analizlerinde, kanser hücreleri direk gözenekli bir zar üzerine ekilirken, invazyon analizlerinde gözenekli zara yerleştirilen bir ECM bileşeni üzerine ekilir. Hücre göçü rastgele olabildiği gibi farklı gradyanlar (elektrik alanı, çözünür faktörler) ile yönlendirilebilir. Transendotelyal migrasyonda ise kanser hücreleri, ekstravazasyonu analiz etmek için tek bir endotel hücre tabakasından geçmektedirler (Katt ve ark., 2016).

Transwell sistemi, hücre invazyon ve migrasyonunun değerlendirilmesi dışında günümüzde, parakrin sinyalizasyonu, çözünebilen sinyal faktörlerine yanıt gibi birçok dolaylı ko-kültür çalışması için kullanılan yöntem haline gelmiştir (Shimasaki ve ark., 2018). Transwell tabanlı sistemde hücre ko-kültürü için daha fazla alan veya katman sağlamak adına ayrı üst bölmede çoklu hücre kültürü kuyuları bulunur. Bunlar tümör mikro ortamındaki farklı bileşenleri taklit etmek için olanak sağlar ve 3B tümör mimarisini gerçekçi bir şekilde modellemek için kullanılır (Xin ve ark., 2019).

Transwell sistemleri, uygulama kolaylığı, yüksek verim ve düşük maliyet gibi avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, düşük fizyolojik ilişki düzeyi ile sınırlıdır ve sadece tek hücre hareketliliğini test edebilir (Katt ve ark., 2016). Hacim büyük olduğunda alt kuyularda oksijen miktarının sınırlanabiliyor olması ve duyarlılığa dayalı olan yöntemlerde kullanımının kısıtlı olması dezavantajdır (Shimasaki ve ark., 2018). Bununla birlikte, mikroskopun kısa odak uzaklığı nedeniyle, üst kültür odasında yüksek kaliteli hücre görüntüleri elde etmek zordur.

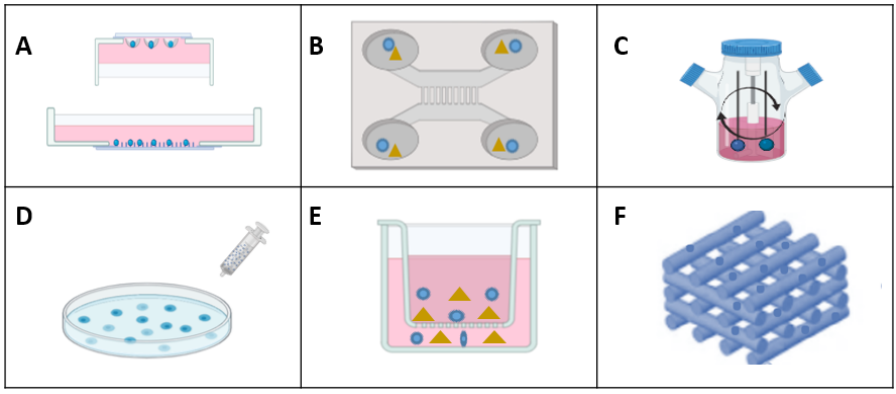
Biyobaskılama Yöntemi:

Yakın zamanda geliştirilen biyobaskılama tekniği, genel olarak kontrollü hesaplamalar ile malzemelerin yazdırıldığı, katılaştırıldığı ve birbirine bağlandığı özelleştirilmiş 3B yapıları inşa etmek için kullanılır. 3B bas-

kı olarak adlandırılan tasarlanmış doku analog yapıları üretme teknolojisi, klinisyenlerin doku ve organ nakillerinde yeni platformlar oluşturmasına imkan sağlayacak düzeyde yeni bir teknolojidir (Zhengjie ve ark., 2016).

Doku mühendisliğinin gelişimi, malzeme bilimi ve bilgisayar dahil olmak üzere modern bilim ve teknoloji bilgisinin entegrasyonu ile hücre ve biyomalzemeler kullanılarak 3B dokuların baskısı yapılmaktadır. Bu aşamada biyo-uyumlu malzemeler, hücreler ve destekleyici bileşenler kullanılmaktadır. Bu nedenle basılı yapılarda hücre canlılığı ve fonksiyonu devam etmektedir.

Yöntemin yüksek verimlilik göstermesi ve hassas bir şekilde yeniden üretimine olanak sağlaması 3B kültür çalışmaları için büyük avantaj olmuştur. Bununla birlikte, 3B biyo-baskı makinesinin maliyetinin yüksek olması yöntemin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ozmotik, termal ve mekanik stresler nedeniyle hassas olan hücre gruplarının zarar görmesi de sistemin dezavantajı olarak bilinmektedir (Chaicharoenaudomrung ve ark., 2019).



Şekil 2. *Ko-kültür çalışmalarında yaygın olarak kullanılan sistemler. A) Asılı Damla Yöntemi; B) Mikroakışkan Sistem; C) Biyoreaktör Sistem; D) Hidrojel; E) Transwell Sistem; F) Biyobaskılama (Zhengjie ve ark., 2016; Shimasaki ve ark., 2018) modifiye edilmiştir.)*

Kanser biyolojisi, doku mühendisliği ve biyomalzemeler alanında geliştirilen stratejiler sayesinde 3B hücre kültürlerinin hızlı gelişimi sağlanmıştır. Bu yeni teknolojiler gerçek in vivo mimariyi daha iyi yansıtırlar ve doğru klinik ilişkilerin sağlanmasına yardımcı olurlar (Xin ve ark., 2019). Farklı araştırma amaçlarına bağlı olarak, farklı biyomateryaller ile modelleme yapılması hücre kültürü çalışmalarının güvenilirliğini arttırmaktadır. Ayrıca bu materyallerin farklı kombinasyonlarda kullanımı, örneğin bir biyoreaktör ile birlikte yapı iskelelerinin kullanılması, hücre kültürü

çalışmalarının ilerlemesine büyük katkı sağlamıştır. Özellikle tümör hücrelerinin çeşitli stromal hücrelerle birlikte kültürlendiği 3B ko-kültürlerde, in vivo tümör dokularında meydana gelen stromal aracılı etkileri taklit edebilmek adına çok yararlı olmuştur. 3B kültür platformu altında oluşturulan iki veya daha fazla hücre tipine sahip ko-kültürler (Örn:kanser hücrelerinin, bağışıklık hücrelerinin ve endotel hücrelerinin ortak kültürü), gerçek tümör nişlerini daha etkili bir şekilde modellemektedir (Langhans, 2018). Bu nedenle tümör hücrelerinin ve stromal hücrelerin ko-kültürleri ile yapılan 3B in vitro deneyler, tümör hücrelerinin kemoterapiden korunması dahil mevcut tek tabakalı ilaç tarama sistemlerini iyileştirmek için anahtar strateji olabilirler (Xin ve ark., 2019).

Sonuç:

Ko-kültür sistemleri, sentetik biyolojinin ilerlemesinde merkezi rol alırlar. Monokültürlere kıyasla ko-kültürler modülerlik ve ölçeklenebilirlik açısından çok fazla avantaja sahiptirler. Bu sistemler, doğal dokuların mimarisi, onarımı, rejenerasyonu veya taklit edilmesi için uygun koşullar oluşturmaktadırlar. Çoğu ko-kültür sistemi, biyomateryallerdeki hücre davranışını ve hücre dışı ortamı güçlü şekilde etkileyen iki veya daha fazla hücre tipinin hücresel etkileşimini içerir. 3B ko-kültür sistemlerinde, doku benzeri yapıları 2B kültürlerden daha iyi şekilde modelleyebildikleri için hem doğal hem de sentetik olarak hücre-hücre etkileşimlerini tasarlamak mümkündür. Farklı hücre tiplerinden bir hücre popülasyonunun biyolojik sürecini araştırmak ve bir dokunun tüm fonksiyonel süreçlerini incelemek için de olanak sağlarlar. Özellikle in vivo tümör oluşumunu taklit edebilen ko-kültür modellerinin geliştirilmesi, in vitro koşullarda tümörojenez, tümör büyümesi, metastaz ve ilaç direnci gibi biyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayabildiklerinden araştırmacılar tarafından giderek artan bir ilgiyle çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

Andersen, T., Auk-Emblem, P., & Dornish, M. (2015). 3D Cell Culture in Alginate Hydrogels. *Microarrays*. https://doi.org/10.3390/microarrays4020133

Bogdanowicz, D. R., & Lu, H. H. (2013a). *Multifunction Co-culture Model for Evaluating Cell–Cell Interactions*. https://doi.org/10.1007/7651_2013_62

Bogdanowicz, D. R., & Lu, H. H. (2013b). Studying cell-cell communication in co-culture. *Biotechnology Journal*. https://doi.org/10.1002/biot.201300054

Chaicharoenaudomrung, N., Kunhorm, P., & Noisa, P. (2019). Three-dimensional cell culture systems as an in vitro platform for cancer and stem cell modeling. In *World Journal of Stem Cells*. https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i12.1065

Chou, W. L., Lee, P. Y., Yang, C. L., Huang, W. Y., & Lin, Y. S. (2015). Recent advances in applications of droplet microfluidics. In *Micromachines*. https://doi.org/10.3390/mi6091249

Donglai, L., Zongtao, H., Lin, L., Husheng, L., Xiuli, Xu. (2017). Three-dimensional cell culture: A powerful tool in tumor research and drug discovery. *Oncology Letters.* https://doi.org/10.3892/ol.2017.7134

Duncombe, T. A., Tentori, A. M., & Herr, A. E. (2015). Microfluidics: Reframing biological enquiry. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. https://doi.org/10.1038/nrm4041

Duval, K., Grover, H., Han, L. H., Mou, Y., Pegoraro, A. F., Fredberg, J., & Chen, Z. (2017). Modeling physiological events in 2D vs. 3D cell culture. In *Physiology*. https://doi.org/10.1152/physiol.00036.2016

Fennema, E., Rivron, N., Rouwkema, J., van Blitterswijk, C., & De Boer, J. (2013). Spheroid culture as a tool for creating 3D complex tissues. In *Trends in Biotechnology*. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.12.003

Goers, L., Freemont, P., & Polizzi, K. M. (2014). Co-culture systems and technologies: Taking synthetic biology to the next level. In *Journal of the Royal Society Interface*. https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0065

Haycock, J. W. (2011). 3D cell culture: a review of current approaches and techniques. In *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-984-0_1

Hsiao, A. Y., Torisawa, Y. suke, Tung, Y. C., Sud, S., Taichman, R. S., Pienta, K. J., & Takayama, S. (2009). Microfluidic system for formation of PC-3 prostate cancer co-culture spheroids. *Biomaterials*. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.047

Huh, D., Hamilton, G. A., & Ingber, D. E. (2011). From 3D cell culture to organs-on-chips. In *Trends in Cell Biology*. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.09.005

Kasper, C., Charwat, V., & Lavrentieva, A. (2018). *Cell Culture Technology* (C. Kasper, V. Charwat, & A. Lavrentieva (eds.); 1st ed.). Springer, Cham. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-74854-2

Katt, M. E., Placone, A. L., Wong, A. D., Xu, Z. S., & Searson, P. C. (2016). In vitro tumor models: Advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00012

Kima, M. H., Lianga, M., Heb, Q. P., & Wanga, J. (2016). A novel bioreactor to study the dynamics of co-culture systems. *Biochemical Engineering Journal*. https://doi.org/10.1016/j.bej.2015.11.019

Kook, Y. M., Jeong, Y., Lee, K., & Koh, W. G. (2017). Design of biomimetic cellular scaffolds for co-culture system and their application. *Journal of Tissue Engineering*. https://doi.org/10.1177/2041731417724640

Langhans, S. A. (2018). Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. In *Frontiers in Pharmacology*. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00006

Lecuit, T., & Lenne, P. F. (2007). Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. https://doi.org/10.1038/nrm2222

Lee, K. S., Boccazzi, P., Sinskey, A. J., & Ram, R. J. (2011). Microfluidic chemostat and turbidostat with flow rate, oxygen, and temperature control for dynamic continuous culture. *Lab on a Chip*. https://doi.org/10.1039/c1lc20019d

Mofazzal Jahromi, M. A., Abdoli, A., Rahmanian, M., Bardania, H., Bayandori, M., Moosavi Basri, S. M., Kalbasi, A., Aref, A. R., Karimi, M., & Hamblin, M. R. (2019). Microfluidic Brain-on-a-Chip: Perspectives for Mimicking Neural System Disorders. In *Molecular Neurobiology*. https://doi.org/10.1007/s12035-019-01653-2

Schmid, J., Schwarz, S., Meier-Staude, R., Sudhop, S., Clausen-Schaumann, H., Schieker, M., & Huber, R. (2018). A perfusion bioreactor system for cell seeding and oxygen-controlled cultivation of three-dimensional cell cultures. *Tissue Engineering - Part C: Methods*. https://doi.org/10.1089/ten.tec.2018.0204

Shimasaki, T., Yamamoto, S., & Arisawa, T. (2018). Exosome research and co-culture study. In *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00223

Tan, Z. Q., Leow, H. Y., Lee, D. C. W., Karisnan, K., Song, A. A. L., Mai, C. W., Yap, W. S., Lim, S. H. E., & Lai, K. S. (2019). Co-Culture Systems for the Production of Secondary Metabolites: Current and Future Prospects. *The Open Biotechnology Journal*. https://doi.org/10.2174/1874070701913010018

Tehranirokh, M., Kouzani, A. Z., Francis, P. S., & Kanwar, J. R. (2013). Microfluidic devices for cell cultivation and proliferation. *Biomicrofluidics*. https://doi.org/10.1063/1.4826935

Xin, X., Yang, H., Zhang, F., & Yang, S. T. (2019). 3D cell coculture tumor model: A promising approach for future cancer drug discovery. In *Process Biochemistry*. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.12.028

Zhang, C., Yang, Z., Dong, D. L., Jang, T. S., Knowles, J. C., Kim, H. W., Jin, G. Z., & Xuan, Y. (2020). 3D culture technologies of cancer stem cells: promising ex vivo tumor models. In *Journal of Tissue Engineering*. https://doi.org/10.1177/2041731420933407

Zhengjie, W., Xin, S., Yuanyuan, X., Bin, K., Wei, S. & Shengli, M. (2016). Bioprinting three- dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation. *Scientific Reports*. https://doi.org/ 10.1038/srep24474

Bölüm 38

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DELİRYUM

Halil Can CANATAN[1]
Ali Şefik KÖPRÜLÜ[2]

1 Uzm.Dr, Özel Kadıköy NB Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, can1071@yahoo.com
2 Doç. Dr. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD. Başkanı, sefik.koprulu@yeniyuzyil.edu.tr

Deliryum Tanımı ve Önemi

Deliryum, değişken dikkat, farkındalık ve biliş düzeylerinin akut başlangıcı ile karakterize bir sendromdur. Ani başlangıçlı bilişsel işlevlerin bozulması, bilinç durumunda değişiklik, dikkat bozukluğu, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzensizliği ile karekterizedir. Deliryum çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Ancak YBÜ'nde ve hastanede uzun süre kalış, daha yüksek ölüm riski, kognitif bozukluktan daha yavaş iyileşme, düşük yaşam kalitesi ve daha yüksek sağlık maliyetleri gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir. Deliryumlu hastaların üç aylık mortalite oranlarının %23-33 olduğu, hastaneden taburcu olduktan sonra hastaların %25'inin altı ay içinde, %51'inin ise bir yıl içerisinde öldüğü bildirilmiştir.[2,3] Sonuç olarak, yoğun bakım ünitesinde deliryumun önlenmesi, hemen belirlenmesi ve tedavisi kritik öneme sahiptir.

Çoğu YBÜ uzmanı, deliryumu yalnızca yaygın ve potansiyel olarak ciddi bir sorun olarak değil, aynı zamanda sıklıkla yetersiz teşhis edildiğini de kabul etmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile yaygınlığının ve öneminin yüksek olduğunun gösterilmesine karşın deliryumdaki hastaların %64-84'ünün fark edilmediği, %33-66'sına tanı konulamadığı bildirilmiştir.[4] Zor tanınan, hekimler ve hemşireler tarafından çoğunlukla fark edilmeyen deliryumu erken tanımak ve tedaviye erken başlamak, kötü sonuçları azaltabilir ve uzun vadeli fiziksel ve zihinsel bozukluklar için maliyetli tedavileri en aza indirebilir.[1]

Deliryum Tanı Kriterleri

Deliryum tanısında altın standart, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Sınıflandırma El kitabı 5. baskı (DSM-5) kriterleridir.[5] Kriterler Tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo-1. *Deliryum DSM-5 Tanı Kriterleri*

Deliryum DSM-5 Kriterleri
1-Dikkat ve farkındalık bozukluğu -Dikkatini yönlendirme, odaklama, sürdürme, kaydırma yeteneğinde azalma -Çevreye yönelimde azalma **2**-Kısa süre içinde gelişir (saatler - birkaç gün içinde) -ve/veya ağırlığı gün içinde dalgalanmalar gösterir **3**-Bilişte ek bozukluk -(Bellek, yönelim, dil, görsel-uzamsal yeterlilik veya algıda) **4**- 1 ve 3 nolu tanı ölçütlerinde sözü edilen bozukluk -Daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişmekte olan başka bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz. -Koma gibi ileri derecede azalmış uyanıklık düzeyi bağlamında ortaya çıkmamaktadır. **5**-Öykü, fizik muayene, laboratuar bulgularında bu bozukluğun: -Başka bir sağlık durumunun ve/veya -Madde intoksikasyonu, madde yoksunluğu ve/veya bir toksinle karşılaşmanın -veya çoğul nedensel etkenlere bağlı olduğuna ilişkin kanıtlar vardır.

Deliryum, semptomlarına göre hipoaktif, hiperaktif ve miks tip olmak üzere 3 alt tipe ayrılmıştır. Hipoaktif deliryumdaki bir hasta psikomotor aktivitede azalma, artmış uyku hali ve uyaranlara azalmış yanıt verme şeklinde kendini gösterirken; hiperaktif deliryumdaki hastada artmış heyecan, öfke ve kaygı hakimdir. Üzerindeki kablo, maske, endotrakeal tüp, damar yolu, sonda gibi ekipmanları çıkarmaya yönelik girişimlerde bulunur, yataktan inmeye çalışır, sağlık çalışanlarıyla çatışır. Miks tip ise hipoaktif ve hiperaktif deliryum bulguları arasında geçişle karakterize dalgalı bir seyir gösterir. Hipoaktif ve miks tip deliryumlar daha kötü seyirli olup uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalış ile ilişkilendirilir.[1] En sık % 54 ile mikst tip görülürken, hipoaktif deliryum %44 oranında görülür. Sağlık çalışanlarının hemen farkedebildiği hiperaktif deliryum ise izole olarak ancak < %2 oranda görülür.[1] Muhtemelen bu da deliryum tanısı konmasını engelleyen en büyük nedendir. Hipoaktif deliryumda 6 aylık mortalite %32 iken diğer alt tiplerde bu oran toplam % 8,7'dir.[6]

Hekimler ve hemşireler tarafından tanısı sıklıkla atlandığı için hastaların deliryum açısından standart ölçekler ile rutin olarak taranmaları önerilmiştir. YBÜ hastalarında deliryumu teşhis etmek için kullanılan tarama testleri (özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek olan ve en sık kullanılan: RASS ve CAM-ICU), uluslararası bilimsel komitelerce önerilen ve YBÜ'nde herhangi bir sağlık personeli (hekim, hemşire, fizyoterapist) tarafından kullanılabilecek testlerdir.[1] Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastaların deliryum belirtilerinin erken dönemde belirlenmesinde hemşirelerin önemli rol ve sorumlulukları vardır.[4]

Kardiyovasküler Cerrahide Postoperatif Deliryum (POD) ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalara göre hastaneye yatış yapılan tüm erişkinlerde deliryum insidansı %10-25, 65 yaş üzeri hastalarda %30-40, dahili yoğun bakım ünitesi hastalarında genel insidans %32, branşlardan bağımsız postoperatif genel insidans %40'tır. Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak deliryum prevalansı %20 -80 arasında değişmektedir. Branşlara göre postoperatif deliryum insidansı ise major genel cerrahi sonrası %10-46, majör ortopedik cerrahi sonrası %24-50 iken kardiyovasküler cerrahi sonrası %70'e kadar çıkabilmektedir.[4,7-9] Özetle tüm yatan hastalar deliryum için risk altında olmasına rağmen, özellikle kardiyak cerrahi uygulanan hastalar deliryuma daha yatkındır.

Postoperatif deliryum (POD) kardiyovasküler cerrahi sonrası en sık görülen, aynı zamanda en tehlikeli ve en az bilinen komplikasyonlardan biridir.[10] Postoperatif deliryum anlamlı derecede artmış morbidite ve mortalite, uzamış mekanik ventilasyon süresi, YBÜ ve hastanede toplam kalma süresinin artması ile sonuçlanır.[10,11]

Kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalar arasında deliryumun en çok

görüldüğü grup yaşlı hastalardır.[12] 65 yaş üzeri hastalarda kardiyak cerrahi sonrası daha yaygın ve tehlikeli bir komplikasyon olarak karşımıza çıktığı literatürde bir çok çalışmada vurgulanmıştır.[11,12,13]

Geçici postoperatif bilişsel gerileme/kognitif bozukluk (POCD), POD'a benzer bir patolojidir. POD'dan farklı olarak ani başlangıçlı değil genellikle operasyondan aylar sonra görülür. POCD ve POD, ameliyat sonrası nispeten yaygın komplikasyonlardır. Kalp cerrahisi geçiren hastalar her iki durum için de yüksek risk altındadırlar çünkü nispeten yaşlılardır ve sıklıkla hipertansiyon, diyabet ve iskemik atak dahil olmak üzere birden çok komorbiditeye sahiptir.

Eriksson ve ark.[14] kardiyak cerrahi sonrası deliryum (POD) gelişen hastaların %75'inin ilk 24 saatte, %25'inin 2. günde ortaya çıktığını saptamışlardır. Koolhoven ve ark.[15] da benzer şekilde KVC hastalarında deliryumun erken postop dönemde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Acil kalp cerrahisi geçiren hastalar elektif kalp cerrahisi geçiren hastalara göre daha yüksek deliryum insidansına sahiptir.[16]

Bucerius ve ark.[17] kardiyovaskuler cerrahi operasyon süresinin uzamasıyla deliryum riskinin arttığını, off-pump yöntemde on-pump'a göre daha az deliryum geliştiğini bildirmişlerdir. Tan ve ark.[18] ile Miyazaki ve ark.[19] ise operasyon süresinin uzamasının deliryum riskini değiştirmediğini, kros klemp süresinin ve pump (KPB) süresinin uzamasıyla deliryum arasında ilişki olduğunu savunmuşlardır. Abu-Omar ve ark.[20] off-pump KABG, on-pump KABG ve diğer açık kardiyak cerrahi prosedürler uygulanan hastalarda intraoperatif transkranial doppler USG kullanarak mikroembolileri karşılaştırmışlar ve on-pump'ta off-pump'a göre 7 kat daha fazla mikroemboli saptamışlardır. Bu sonuçlar üç hasta grubu arasındaki nörokognitif disfonksiyon farkını açıklamaktadır. Çalışan kalpte (beating heart, off-pump) yapılan KABG operasyonlarında daha düşük oranda deliryum geliştiği gözlenmiş, serebral yaralanmayı en aza indirgeme stratejilerinden biri olarak off-pump yöntem önerilmiştir.[13,17]

Afonso ve ark.[21] uzayan anestezi ve cerrahi sürenin deliryum gelişimini tetiklediğini savunmuşlar, postoperatif deliryum gelişen olgularda yoğun bakımda kalış süresinin uzadığını bildirmişlerdir. Miyazaki ve ark.[19] da benzer şekilde deliryum grubunda deliryum olmayan gruba göre YBÜ'de kalış süresinin daha uzun olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada sigara da deliryum için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Dubois ve ark.[22] nikotinin dopaminerjik ve kolinerjik transmisyonu arttırmasına bağlı olarak sigaranın deliryum için risk faktörü olduğunu savunmuşlardır.

Norkienė ve ark.[8] kalp cerrahisi sonrası erken deliryum insidansı ve risk faktöleri üzerine yaptıkları çalışmada genel olarak kalp cerrahisi sonrası deliryum insidansını %13,3, izole kalp kapak cerrahisi yapılan grupta

%17,95, izole koroner arter by-pass cerrahisi yapılan grupta ise %8,33 olarak saptamışlardır. Daha karmaşık perioperatif seyri olan hastalarda POD oranının daha yüksek olduğu da aynı çalışmada vurgulanmıştır.

Visser ve ark.[23] elektif vasküler cerrahi sonrası 566 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en yüksek postoperatif deliryum insidansını periferik by-pass cerrahisi sonrası (%35,4) saptamışlardır. Endovasküler cerrahi sonrası %28,7, açık aort cerrahisi sonrası %15,8, ampütasyon cerrahisi sonrası %9,1, perkütan müdaheleler sonrası %8,4, arteriovenöz şant ameliyatı sonrası ise %1,5 oranında POD görülmüştür.

TAVR (Transkateter Aortik Kapak Replasmanı) uygulanan hastalar da deliryum için yüksek risk altındadır. Transfemoral olmayan TAVR uygulanan hastalarda, transfemoral ile karşılaştırıldığında daha yüksek POD görüldüğü bildirilmiştir.[24] ,

Ekstrakorporal dolaşımın minimal invaziv olarak yapıldığı MiECC (minimally invasive extracorporeal circulation) ile KABG operasyonlarının geleneksel pompa sistemlerine göre daha kısa operasyon ve postoperatif yoğun bakım süreleri, daha iyi mikrosirkülasyon ve daha düşük mortalite sunduğunu savunan çalışmalar mevcuttur.[25-27] Bu da daha düşük POD insidansı anlamına gelebilir. Ancak şimdilik MiECC ile POD arasında ilişkiyi irdeleyen bir çalışma literatürde yoktur.

Mini-bypass olarak da bilinen sternotomi yapmadan küçük bir torakotomi ile yapılan KABG operasyonunun, klasik sternotomi ile yapılan açık kalp cerrahisine göre hastalarda ağrı ve cerrahi travmayı azalttığı, hastanede kalış ve iyileşme için gereken süreyi kısalttığı ve mortaliteyi düşürdüğüne dair yayınlar varsa da mortalitenin değişmediği yönünde iddialar da mevcuttur.[28-30] POD ile ilişkisini irdeleyen bir çalışma literatürde olmasa da teorik olarak deliryumu tetikleyen faktörlerin daha az görülmesi, mini-bypass'ın daha düşük POD oranları sunacağını düşündürmektedir. ,

Kalp cerrahisi sonrası deliryum gelişimi için en önemli risk faktörleri ileri (>65) yaş, Tip 2 DM, periferik vasküler hastalık/ekstrakardiyak arteriopati varlığı, düşük EF, operasyon öncesi bakılan Euroscore'un 5 ve üzeri olması, intraoperatif volüm yükü, postoperatif paroksismal atrial fibrilasyon, perioperatif kan kaybı/masif kan transfüzyonu, postoperatif geçici iskemik atak ve inme, postoperatif düşük kardiyak output sendromu, postoperatif böbrek yetmezliği, sedo-analjezi (benzodiazepin ve/veya opioid) kullanımı ve uzamış hospitalizasyon süresidir.[10,12,31] Ayrıca sigara, postoperatif ağrı (özellikle VAS 4 ve üzeri), yüksek CRP düzeyleri, HT, akciğer hastalığı (KOAH ve/veya pnömoni) varlığı, ortam ve vücut sıcaklığı değişiklikleri, sodyum değişiklikleri ve görme bozukluğu varlığı da POD için diğer risk faktörleri olarak sıralanmıştır.[17,18,32,33] Tümü Tablo-2'de belirtilmiştir.

Yetersiz ağrı yönetimi, deliryumun önemli tetikleyicisidir. Ağrı tek başına bile deliryumu tetikleyebilir veya oluşumunu hızlandırabilir.[1] Ağrıyı şiddetlendiren sebeplerden biri olan bası yaraları da bir diğer önemli sorundur. Vasküler yetmezliği olan veya perioperatif düşük kardiyak debi gelişen hastalarda hızla gelişebilen bası yaraları, uzamış yoğun bakım kalış süreleri, enfeksiyon, kanama ve deliryum gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir.

Postoperatif yoğun bakım ünitesi ortamının tek başına genel deliryum prevalansı üzerinde anlamlı etkisi yoktur.[33] Ancak yukarıda bahsedilen multimodal faktörlerin bir veya daha fazlası da eşlik ediyorsa deliryum prevalansı artar. Ayrıca uzamış (24 saatten fazla) yoğun bakım kalış süreleri de tek başına deliryum gelişimine zemin hazırlar.[33] Ameliyat sonrası uzamış invaziv mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresi, hem deliryum için bir hazırlayıcı faktör, hem de deliryumun bir sonucudur.

Tablo-2. *Kardiyovasküler cerrahi sonrası POD Risk Faktörleri*

<table>
<tr><td rowspan="2">Hazırlayıcı (predispozan) faktörler:</td><td>Tetikleyici faktörler :</td></tr>
<tr><td>Deliryum gelişimini hızlandıran durumlar:</td></tr>
<tr><td rowspan="4">• İleri yaş (>65)
• Periferik vaskuler hastalık (ekstrakardiyak arteriopati)
• Diyabet (Tip 2)
• Hipertansiyon
• Kronik Akiciğer Hastalıkları. (en çok KOAH)
• Sigara kullanımı
• Görme bozukluğu varlığı
• Düşük EF varlığı
• Operasyon öncesi Euroscore >4 olması
• Alkol ve ilaç kötüye kullanımı</td><td>• İntraoperatif volüm yükü
• Perioperatif kan kaybı/masif kan transfüzyonu
• Ağrı (NRS / VAS > 4 ise)
• Postoperatif PAF
• Postoperatif geçici iskemik atak/inme
• Postoperatif düşük kardiyak output sendromu
• Postoperatif böbrek yetmezliği
• Enfeksiyon (özellikle solunum sistemi), CRP yüksekliği
• Uzamış operasyon süresi
• Uzamış hospitalizasyon süresi
• Uzamış mekanik ventilasyon süresi
• Sodyum değişiklikleri
• Ortam ve vücut sıcaklığı değişiklikleri</td></tr>
<tr><td>Deliryum gelişimini hızlandıran ilaçlar:</td></tr>
<tr><td>• Benzodiazepinler (tamamı)
• Opioidler (özellikle morfin ve meperidin)
• Antikolinerjik ilaçlar
• Antiaritmikler (özellikle metoprolol, lidokain, amiodaron, prokainamid)
• Dijital ilaçlar</td></tr>
</table>

Tüm ilaçlar içinde YBÜ'nde deliryumu en çok tetikleyen benzodiazepin grubu (midazolam, diazepam, lorazepam, klonazepam, alprazolam) ve opioidlerdir.[1] Opiyat grubunda deliryum gelişimi ile en güçlü şekilde ilişkili olanlar, uzun etki ve birikme riski nedeniyle meperidin ve morfindir. Özellikle yaşlı hastalarda kullanımları sınırlanmalıdır. Aktif metabolitleri metabolizmaya girmeyen ve karaciğer/böbrek bozuklukları durumunda etkisi uzamayan fentanil veya remifentanil gibi nispeten kısa etkili opioidler seçilmelidir.[1] Ayrıca, sedasyon derinliği de deliryum gelişimi için önemlidir. Derin sedasyon yüzeyel sedasyona kıyasla daha tetikleyici bir faktördür.[1] Etkinlik süresi ve dokularda birikme riski açısından sedasyon ajanları değerlendirildiğinde benzodiazepinler yerine propofol veya deksmedetomidin tercih edilir.[1]

Metoprolol, lidokain, amiodaron, prokainamid ve digoksin dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler ajanın deliryum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[34-38] Antikolinerjik ilaçlar (örneğin prometazin, difenhidramin, amitriptilin, doksepin, klorpromazin vb) nörotransmisyonu bozarak deliryum gelişimine yol açabilirler.[39] Buna karşın statin ve deksametazonun kalp cerrahisi sonrası postoperatif deliryumda azalma eğilimi ile ilişkili olduğu savunulmaktadır.[7,11] Kalp cerrahisi hastaları ile yapılan bir çalışmada genel anesteziden uyanma sırasında verilen risperidon'un deliryum insidansını azalttığı belirtilmiştir.[40]

Kardiyak cerrahi sonrası "geçici postoperatif bilişsel gerileme" (POCD)'nin 1 yıl sürebildiği, bunun da POD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[41] Postoperatif deliryum gelişen hastalarda üçüncü ayda postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları daha sık görülmüş, ancak 1 yıl içinde genellikle iyileştiği saptanmıştır.[41]

Kardiyovasküler Cerrahide Deliryumun Erken Tespiti ve Korunma

Deliryumu önleyecek profilaktik bir ilaç yoktur.[1] Deliryum gelişiminden sorumlu merkezi sinir sistemi yollarını etkilemesi öngörülen birçok ilaç kullanılmış, ancak hiçbirinin etkili olmadığı bulunmuştur. Deliryuma ait risk faktörlerinin önemli bir kısmı değiştirilemez (yaş, eşlik eden kronik hastalıklar vb). Clinical Care Medicine (CCM) 2013 Ağrı, Ajitasyon ve Deliryum Kılavuzu'nda deliryumu önlemede etkili herhangi bir ilaç tavsiyesinde bulunmamıştır.[42] 2018 yılında JAMA'da yayınlanan Van den Boogaart ve ark. ait 1789 hasta grubunda bu durum doğrulanmıştır. Çalışma bulguları, haloperidol desteğinin plasebo grubuna kıyasla 1 aylık sağ kalımı arttırmadığı gösterilmiştir.[43]

İyi eğitimli bir tıbbi personel bile tanı araçlarının hiçbiri kullanılmadığında deliryum vakalarının ancak üçte birinden daha azını teşhis edebilir.[42] Bu nedenle deliryumun erken tanısı için onaylanmış ölçeklerin

kullanılması önerilmektedir. Deliryum değerlendirmesi, sadece sese yanıt veren hastalarda mümkündür, çoğu yoğun bakım hastasında pratikte bu mümkün olmadığından bilinç seviyesini değerlendiren ölçekler geliştirilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan, pratikte en çok kullanılan, Clinical Care Medicine (CCM) tarafından da önerilen iki ölçek, sırayla kullanılır. İlk önce bilinç seviyesini değerlendirmek üzere: Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS) ve ardından bilinç içeriğini değerlendirmek üzere: Yoğun Bakım Ünitesi Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit = CAM-ICU) kullanılır. İkisi toplam yaklaşık 2 dakika sürer. İki ölçeğin de yoğun bakımlarda her hastaya her gün kullanılması özellikle önerilir. Ancak bu sayede deliryum vakaları atlanmaz ve hem önlemek, hem tedaviye zamanında başlamak mümkün olur. 3 dakikayı geçmeyecek bu muayeneler, tüm yoğun bakım hastalarının fiziksel muayenelerinin rutin bir parçası olarak düşünülmelidir. RASS ve CAM-ICU değerlendirmeleri her hemşirelik vardiyasında en az bir kez, yani en az 12 saatte bir ve/veya hastanın klinik durumunda bazı değişiklikler gözlendiğinde yapılmalıdır. [(1)] Her iki ölçek ve ayrıntıları Tablo-3ve Tablo-4'te sunulmuştur.

Tablo-3. *RASS*

Skor	**Durum**	**Açıklama**	**Reaksiyon**
+4	saldırgan	Personel ile savaşır, personeli tehlikeye atar	
+3	aşırı heyecanlı	Agresif, entubasyon tüpü, damaryolu, kateter, sonda/tüp gibi girişimleri çıkarmaya çalışır	
+2	tedirgin	Amaçsız hareketler, ventilatörle uyumsuzluk	
+1	huzursuz	Agresif hareketler olmadan endişeli, tedirgin	
0	uyanık ve sakin	normal tepki verir ve bakıcıyı dinler	Sese yanıt
–1	uykulu	Tamamen uyanık değil fakat sese bilinçli tepki verir (göz açma ve göz teması>10 sn)	Sese yanıt
–2	hafif sedasyon	Sese tepki olarak kısa süreli uyanma (göz açma ve gözle temas <10 sn)	Sese yanıt
–3	orta derecede sedasyon	Sese tepki olarak göz açma var ancak göz teması yok	Sese yanıt
RASS skoru > –3 ve daha üzerindeyse → CAM-ICU skoruna başla			
–4	derin sedasyon	Sese tepki yok, fiziksel uyarıyla hareket ediyor	Fiziksel uyaranla zayıf yanıt
–5	yanıtsız	Ses veya fiziksel uyarana tepki yok	Tüm uyaranlara yanıtsız
RASS skoru –4 veya –5 ise → İzlemeyi durdur (bilinçsiz hasta), daha sonra tekrar değerlendir			

Tablo-4. *CAM-ICU*

Özellik-1 : Zihinsel durumda ani değişiklik / dalgalanma		
1- Hastanın zihinsel/mental durumunda ani değişiklik var mı? 2- Son 24 saatte, RASS veya önceki deliryum değerlendirmesine göre dalgalanma oldu mu?	Her iki sorunun da yanıtı "hayır" ise → CAM-ICU negatif. Sorulardan birinin cevabı "evet" ise → tik at	
Özellik 2 – Dikkat Bozukluğu		
A Harfi Testi Hastaya : "Size bir harf serisi okuyacağım. A harfini duyduğunuzda elimi sıkın" deyin. Normal tonda, üç saniyede bir harf olacak şekilde aşağıdaki harfleri tek tek okuyun : C – A – S – A – B – L – A – N – C – A Hatalı yanıtları sayın (Hasta "A" harfinde sıkmaz veya "A" dışındaki bir harfte sıkarsa hatalı yanıt olarak sayılır)	Hatalı yanıt sayısı 0-2 arası ise → CAM-ICU negatif. Hatalı yanıt sayısı >2 ise → tik at	
Özellik 3 - Değişen bilinç seviyesi		
RASS puanı: 0 (Uyanık ve Sakin) dışında bir değerde mi ?	Yukardaki 2 kutu tikli ve RASS: 0 (sıfır) dışında bir değer ise → CAM-ICU pozitif (DELİRİUM) RASS: 0 ise → sonraki soruya geç	
Özellik 4 – Dağınık / dezorganize düşünme		
Evet / Hayır Soruları: 1. Taş su üstünde yüzer mi ? 2. Balık denizde mi olur? 3. 1 kilogram 2 kilogramdan ağır mıdır? 4. Çivi çakmak için çekiç mi kullanılır? Yanlışları sayın. Komut: "Bu kadar parmağınızı kaldırın" deyin (Hastanın önünde 2 parmağınızı kaldırın) "Şimdi diğer elinizle aynı hareketi yapın" deyin (Bu sefer parmak sayısını göstermeyin) Hasta komutun tamamını yapamıyorsa 1 yanlış olarak sayılır.	Toplamda 1'den fazla yanlış varsa → CAM-ICU pozitif (DELİRİUM) 0-1 yanlış varsa → CAM-ICU negatif	

RASS ve CAM-ICU ölçekleri kullanılarak deliryum tanısı konduktan sonra derhal tedaviye geçilmelidir. Ayrıca, hastalar sadece bazı deliryum semptomları gösterdiğinde olası subklinik deliryuma dikkat edilmelidir. Subklinik deliryumdaki prognoz, semptomatik deliryumdaki prognoza benzerdir. Tedavi konusuna geçmeden önce deliryumdan korunma stratejilerini gözden geçirmek daha önceliklidir. Tablo-2'de belirtilen deliryum predispozan faktörler ve tetikleyici/hızlandırıcı faktörler içinde düzeltilebilir/önlenebilir olanları uygulamak, en önemli strateji olacaktır.

Postoperatif ağrının giderilmesi kardiyovasküler cerrahide özellikle önemlidir. Sternotomi, kanulasyon, toraks drenleri gibi direkt ağrıya neden olan stresörlerin varlığı ve hastaların çoğunlukla ek komorbiditelere sahip olması POD'a hızla zemin hazırlar. Ağrı oluşturacağı bilinen durumlarda ağrı mekanizması devreye girmeden analjezi başlanması olarak bilinen "preemptif analjezi", kardiyovasküler cerrahide de preoperatif ve/veya intraoperatif uygulanarak postoperatif ağrıyı, anksiyeteyi ve deliryumu önleyebilir veya hafifletebilir.[44,45] Şuuru kapalı, nonkoopere veya anestezik etkisi altındaki hastalarda ağrıyı objektif olarak saptamayı hedefleyen teknolojiler (ANI: analjezi-nosisepsiyon indeksi vb.) son yıllarda yaygınlaşmaya başlamıştır. İntraoperatif ANI monitörizasyonu yapılarak gerekli zamanda gerekli dozda analjezi verilmesi sağlanabilir. Hem ağrının hem de opiyatların deliryum tetikleyici etkisinin önüne geçilmesi sağlanabilir.[46,47]

Vasküler yetmezliği olan veya perioperatif düşük kardiyak debi gelişen hastalar gibi bası yarası açısından riskli gruptaki hastaların sık kontrol edilmesi gerekir. Bu amaçla geliştirilen ve rutinde en çok tercih edilen skala "Braden Risk Değerlendirme Ölçeği" (BRDS)'dir.[48] Erken mobilizasyon, protein açısından eksiksiz bir diyet, serum glukoz ve albümin düzeylerinin normal sınırlarda tutulması bu anlamda özellikle önemlidir.[48]

Operasyonun acil yerine elektif yapılması deliryum riskini azaltır.[14] Off-pump (beating heart, çalışan kalp) uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında POD insidansı daha düşüktür.[11,17]

BNP düzeyi deliryumlu hastalarda genellikle daha yüksektir, olası nedeni düşük kardiyak outputa bağlı serebral hipoperfüzyondur.[11] Ancak deliryum bulguları gösteren hastalardan rutin BNP bakılmasını lieratürde öneren bir çalışma yoktur.

Deliryumu önlemede non-farmakolojik yaklaşımlar da önemlidir. Saatlerin ve takvimlerin kullanımı, hastaya tarih, saat, yer ve hastaneye yatma nedeni hakkında günlük hatırlatmalar yapılması, gece geç saatlerde ilaç uygulamasından kaçınarak ve gece yoğun bakım ışıklarının azaltılarak uykunun korunması, erken mobilizasyon, kateterlerin (idrar, nazogastrik vb) erken çıkarılması, duyu problemi olan hastalarda işitme cihazı ve gözlük kullanımı, olağan bakıma kıyasla deliryum insidansını ve süresini azaltabilir.[49]

Deliryumun Tedavisi

Deliryumun etkili farmakolojik tedavisine ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle deliryum tedavisinin temeli, deliryum gelişimine yol açan sorunların erken tedavisidir.[1] Deliryum tedavisi için farmakolojik seçenekler üzerinde büyük randomize çalışmalar yoktur. Tao ve ark. yaptığı meta-analizde deksametazonun kalp cerrahisi sonrası POD riskini

azalttığı savunulmuştur.[11] Deliryumda ilaç tedavisi pratikte antipsikotik ilaçlarla (haloperidol, ketiapin, olanzapin vb) ve bir santral alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan deksmedetomidin ile yapılmaktadır. Antipsikotiklerin etkinliklerini doğrulayan çalışma sayısı çok sınırlıdır. Haloperidol, klasik antipsikotik ilaçlar veya diğer atipik antipsikotik ilaçlar için veya bunlara karşı açık bir öneri yoktur. Haloperidol geleneksel olarak deliryumun ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır ancak deliryum süresini kısaltmaz.[1] Deksmedetomidinle ilgili çalışmaların sayısı son 2-3 yıl içinde anlamlı artmıştır. Deksmedetomidin uyanık sedasyon sağlar ve deliryuma sebep olan benzodiazepinlere tercih edilir. Benzodiazepinlerin önerildiği nadir durumlar, alkol yoksunluğuna bağlı deliryum (deliryum tremens) ve benzodiazepin bağımlılığı sendromudur.[1] Olanzapin (24 saatte 5 mg) ve haloperidolün (8 saatte bir 2.5 ila 5 mg) etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, deliryum süresinde herhangi bir farklılık görülmemiş, haloperidol alan hastalarda daha fazla ekstrapiramidal yan etki görülmüştür.[50] Başka bir çalışma, 2 x 50 mg dozda ketiapinin plasebo ile karşılaştırıldığında, deliryumun ilk epizodunun daha hızlı tedavisi açısından ketiapinin etkinliğini göstermiş ancak YBÜ'nde kalış ve mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur[51]. Mu ve ark. kardiyak cerrahi sonrası deliryumun önlenmesi ve tedavisine yönelik farmakolojik ajanların etkisini incelemek üzere yaptıkları sistemik inceleme ve meta-analiz raporunda deksmedetomidinin postoperatif erken dönemde POD'u azaltıcı etkisi gösterilmiştir.[52] Ayrıca son yıllarda yapılan bir çok çalışmada deksmedetomidinin hem postoperatif erken dönemde, hem de 1 yıl sonraki mortalitede azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[53-55]

Farmakolojik tedavi başladıktan sonra, deliryum tanımının "değişen/dalgalı zihinsel durum"u içerdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, CAM-ICU 24 saat boyunca negatif olana dek tedavi devam edilir. Bir personel vardiyasında sonuç pozitif ve sonraki vardiyada sonuç negatif olduğunda, deliryumun izlenmesi sürdürülmeli ve hasta 24 saat boyunca negatif CAM-ICU sonuçları elde edilene kadar farmakolojik tedavi devam edilmelidir.[1] Bu dönemde, uygulanan ilaçların dozu kademeli azaltılabilir. Deliryumu tedavi etmek için en uygun ilaç seçimi hakkında karar vermeyi sağlayacak çok merkezli, randomize, daha derinlemesine çalışmalar gerekmektedir.

Non-farmakolojik olarak da erken teşhis, dehidratasyon, immobilizasyon, görme, işitme ve uyku bozuklukları gibi risk faktörlerinin sınırlandırılması çok önemlidir. Gürültü sınırlaması, gündüz ve gece saatlerinde doğal ışığa maruz kalma, oda sıcaklığı, gece istirahatinin verimli olması deliryumun ortaya çıkmamasında önemlidir. Erken rehabilitasyon, sedasyonu en aza indirmek ve pasif egzersizlerden başlayarak aktif hareketler, yatakta egzersiz, oturma, ayakta durma, yürüyüş, günlük aktiviteleri öğrenme gibi erken ambulasyonun deliryum süresini kısalttığı gösterilmiştir.[1]

Sonuç olarak deliryumun yüksek riskli operasyonlar ve yoğun bakım ünitesinde yatmanın doğal bir sonucu değil, erken tanınıp önlenmesi ve erken tedavi başlanması gereken, mortaliteyi ciddi düzeyde arttıran önemli bir patoloji olduğu bilinmelidir. Literatürde birçok yazar kardiyovasküler cerrahide postoperatif deliryum gelişiminin, predispozan faktörler, hastalıkla ilişkili unsurlar (ateroskleroz, inflamasyon vb), operatif teknikle ilgili faktörler, ağrı ve bazı çevresel faktörler (YBÜ tasarımı, gürültü, parlak ışık vb.) arasındaki karmaşık etkileşimle ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Sağlık çalışanları ile ilişkili unsurlar (hasta-hemşire oranı, stres, aşırı iş yükü, mesleki tükenmişlik) dahil olmak üzere bu faktörlerin çoğunun deliryum gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir ve dikkate alınmalıdır. Farmakolojik tedavinin ilk seçenek değil son seçenek olması ve tedavinin farmakolojik olmayan stratejiler ve müdahaleler kullanılarak önleyici tedbirlere dayandırılması gerektiğini vurgulamak gerekir. Ayrıca hasta ve yakınlarının deliryum açısından bilgilendirilmesi ve aydınlatılmış onam belgelerinde gelişebilecek komplikasyonlar arasında deliryumdan bahsedilmesi, olası mediko-legal sorunların önüne geçilmesi için yararlı olacaktır.[56] Formal psikiyatri eğitimi almayan sağlık çalışanları (hemşire, fizyoterapist) tarafından kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olan deliryum tanı yöntemlerinin (CAM-ICU) uygulanması, risk faktörlerinin erken dönemde belirlenip farmakolojik ve non-farmakolojik tedavinin erken başlanması, hastanede yatış ve taburculuk süresini, ek komplikasyonları, bakım yükünü, tedavi maliyetini maliyeti ve en önemlisi mortaliteyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: deliryum, POD, kardiyovasküler cerrahi, yoğun bakım ünitesi, risk faktörleri

KAYNAKLAR

1. Haspolat A, Köprülü AŞ. (2020). Yoğun Bakım Ünitesi'nde Delirium. Özcengiz D (Ed.), *Güncel Anesteziyoloji ve Ağrı Çalışmaları* içinde (s.51-69). Ankara: Akademisyen Yayınevi.
2. Yaşayacak A,Eker F. Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda deliryum ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2012; 20(2): 265-274
3. Vollmer C, Rich C, Robinson S. (2007). How to prevent delirium: a practical protocol. *Nursing 2019*, *37*(8), 26-28. doi: 10.1097/01.NURSE.0000282696.90113.11
4. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892-900
5. DMS-5 (2013) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington, D.C., American Psychiatric Association
6. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011; 146(3): 295–300, doi: 10.1001/archsurg.2011.14, indexed in Pubmed: 21422360
7. Yılmaz E, Aksun M, Girgin S ve ark. Elektif Koroner Arter Baypas Greft Ameliyatlarında Off-Pump ve OnPump Kardiyopulmoner Baypas Tekniklerinin Postoperatif Deliryum Gelişimi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *GKDA Derg* 2013; 19(2): 67-75
8. Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, Šipylaitė J. Incidence and risk factors of early delirium after cardiac surgery. *Biomed Res Int*. 2013; 323491. doi:10.1155/2013/323491
9. Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. Cognitive Dysfunction, Delirium, and Stroke in Cardiac Surgery Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(4):309-317. doi:10.1177/1089253215570062
10. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41(3):180-185. doi:10.1080/14017430701302490
11. Tao R, Wang XW, Pang LJ, et al. Pharmacologic prevention of postoperative delirium after on-pump cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12771. doi:10.1097/MD.0000000000012771
12. Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(5):790-796. doi:10.1093/icvts/ivt323

13. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care*. 2015;19(1):346. Published 2015 Sep 23. doi:10.1186/s13054-015-1060-0

14. Eriksson M, Samuelsson E, Gustafson Y. Deliryum after coronary bypass surgery evaluated by the organic Brain syndrome protocol. Scand Cardiovasc J 2002;36:250-255. http://dx.doi.org/10.1080/14017430260180436 PMid:12201975

15. Koolhoven I, Monique RS, Tjon AT. Early diagnosis of deliryum after cardiac surgery. Gen Hosp Psychiatry 1996;18:448- 451. http://dx.doi.org/10.1016/S0163-8343(96)00089-8

16. Lee A, Mu JL, Joynt GM, et al. Risk prediction models for delirium in the intensive care unit after cardiac surgery: a systematic review and independent external validation. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):391-399. doi:10.1093/bja/aew476

17. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):57-64. doi:10.1016/s0022-5223(03)01281-9

18. Tan MC, Felde A, Kuskowski M, et al. Incidence and predictors of post-cardiotomy deliryum. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:575-583. http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e318172b418 PMid:18591577

19. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, et al. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. Surgery 2003;133:662-668. http://dx.doi.org/10.1067/msy.2003.149 PMid:12796735

20. Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, et al. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, onpump, and open cardiac surgery procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127(6):1759-1765. http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.048 PMid:15173734

21. Afonso A, Scurlock C, Reich D, et al. Predictive model for pos- toperative deliryum in cardiac surgical patients. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2010;14(3):212-217. http://dx.doi.org/10.1177/1089253210374650 PMid:20647262

22. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Deliryum in an intensive care unit: a study of risk factors. Intensive Care Med 2001;27:1297-1304. http://dx.doi.org/10.1007/s001340101017 PMid:11511942

23. Visser L, Prent A, van der Laan MJ, et al. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg*. 2015;62(1):183-189. doi:10.1016/j.jvs.2015.01.041

24. Abawi M, Nijhoff F, Agostoni P, et al. Incidence, Predictive Factors, and Effect of Delirium After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):160-168. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.037

25. Winkler B, Heinisch PP, Zuk G, et al. Minimally invasive extracorporeal circulation: excellent outcome and life expectancy after coronary artery bypass grafting surgery. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14474. Published 2017 Jul 10. doi:10.4414/smw.2017.14474.

26. Anastasiadis K, Antonitsis P, Ranucci M, Murkin J. Minimally Invasive Extracorporeal Circulation (MiECC): Towards a More Physiologic Perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(2):280-281. doi:10.1053/j.jvca.2016.01.018.

27. Anastasiadis K, Antonitsis P, Deliopoulos A, Argiriadou H. A multidisciplinary perioperative strategy for attaining "more physiologic" cardiac surgery. *Perfusion*. 2017;32(6):446-453. doi:10.1177/0267659117700488.

28. Mailhot C. Mini-coronary artery bypass grafting. *Nurs Manage*. 1996;27(6):56-58.

29. Ranucci M, Castelvecchio S. Management of mini-cardiopulmonary bypass devices: is it worth the energy?. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(1):78-83. doi:10.1097/ACO.0b013e32831a408e

30. Biancari F, Rimpiläinen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart*. 2009;95(12):964-969. doi:10.1136/hrt.2008.158709.

31. Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, et al. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥65 years) and very elderly (≥80 years) patients. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1061-1070. Published 2018 May 30. doi:10.2147/CIA.S166909

32. Galyfos GC, Geropapas GE, Sianou A, Sigala F, Filis K. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2017;66(3):937-946. doi:10.1016/j.jvs.2017.03.439

33. Arenson BG, MacDonald LA, Grocott HP, Hiebert BM, Arora RC. Effect of intensive care unit environment on in-hospital delirium after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):172-178. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.042

34. Bizjak ED, Nolan PE Jr, Brody EA, Galloway JM. Procainamide-induced psychosis: a case report and review of the literature. Ann Pharmacother. 1999;33:948–951

35. Fisher AA, Davis M, Jeffery I. Acute delirium induced by metoprolol. Cardiovasc Drugs Ther. 2002;16:161–165

36. Saravay SM, Marke J, Steinberg MD, Rabiner CJ. "Doom anxiety" and delirium in lidocaine toxicity. Am J Psychiatry. 1987;144:159–163

37. Athwal H, Murphy G Jr, Chun S. Amiodarone-induced delirium. Am J Geriatr Psychiatry. 2003;11:696–697

38. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9:29–45

39. Steinberg BE, Sundman E, Terrando N, et al. Neural control of inflam- mation: implications for perioperative and critical care. Anesthesiology. 2016; 124(5): 1174–1189, doi: 10.1097/ALN.0000000000001083

40. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. Anesthesiology. 2012; 116(5): 987–997, doi: 10.1097/ ALN. 0b013e31825153cc, indexed in Pubmed: 22436797

41. Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(2):308-315. doi:10.1093/bja/aex053

42. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013 Jan; 41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72, indexed in Pubmed: 23269131

43. Van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al. REDUCE Study Investigators. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Cli- nical Trial. JAMA. 2018; 319(7): 680–690, doi: 10.1001/jama.2018.0160, indexed in Pubmed: 29466591

44. Royse C, Royse A, Soeding P, Blake D, Pang J: Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75:93–100Royse, C Royse, A Soeding, P Blake, D Pang, J

45. Köprülü AŞ, Şener T, Gül YG, Haspolat A. Tramadolün Preoperatif ve İntraoperatif Kullanımının Postoperatif Ağrıya Etkisinin Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki / Haseki Tip Bulteni,* 2015; 53(3), 220-224. DOI: 10.4274/haseki.2389.

46. Köprülü AŞ, Toptaş M, Gül YG, Haspolat A, et al. Sevofluran Remifentanil Anestezisiyle Laparoskopik Kolesistektomi Uygulanan Hastalarda Analjezi Nosisepsiyon İndeksi Kullanılarak Hemodinamik Reaktivite Tahmini. *Medical Bulletin of Haseki / Haseki Tip Bulteni,* 2016; 54: 212-218. DOI: 10.4274/haseki.3161.

47. Köprülü, A.Ş., Haspolat, A., Gül, Y. G., Can postoperative pain be predicted? New parameter: analgesia nociception index. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020; 50(1), 49-58. DOI: 10.3906/sag-1811-194.

48. Gül, Y. G., Köprülü, A. Ş., Haspolat, A., Uzman, S., Toptaş, M., & Kurtuluş, İ. Braden Risk Değerlendirme Skalası Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Gören 3. Düzey Hastalarda Basınç Ülseri Oluşumu Riskini Değerlendirmekte Güvenilir ve Yeterli mi?. *Journal of Academic Research in Medicine*, 2016; 6(2). DOI: 10.5152/jarem.2016.969

49. Ibrahim K, McCarthy CP, McCarthy KJ, et al. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e008568. Published 2018 Feb 16. doi:10.1161/JAHA.118.008568

50. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Med. 2004; 30(3): 444–449, doi: 10.1007/s00134-003-2117-0, indexed in Pubmed: 14685663

51. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, ran- domized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med. 2010; 38(2): 419–427, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302, indexed in Pubmed: 19915454

52. Mu JL, Lee A, Joynt GM. Pharmacologic agents for the prevention and treatment of delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43(1):194-204. doi:10.1097/CCM.0000000000000673

53. Peng, K., Ji, F. H., Liu, H. Y., Zhang, J., Chen, Q. C., & Jiang, Y. H. (2019). Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, *41*(1), 138-154.

54. Wang, H. B., Zhang, L., Zhang, Z., Yuan, S., Yan, F. X., & Luo, Q. P. (2020). Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion on delirium in adult patients following cardiac valve surgery: a protocol of a randomized, double-blinded, and placebo-controlled study. *Trials*, *21*(1), 1-10.

55. Likhvantsev, V. V., Landoni, G., Grebenchikov, O. A., Ovezov, A. M., Skripkin, Y. V., Lembo, R. & Yavorovskiy, A. G. (2020). Perioperative Dexmedetomidine Supplement Decreases Delirium Incidence after Adult Cardiac Surgery. A randomized double blind controlled study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.

56. Haspolat A, Köprülü AŞ. (2020) Malpractice in modern anesthesiology. Sotiri Kalfoglu (Ed.) *The importance of expert witnessing The Balkan experience p.84-118*. İstanbul: Yeni Yüzyıl University.

Bölüm 39

CERRAHİ GİRİŞİM DENEYİMLEYECEK HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK VE EĞİTİM

Aylin AYDIN SAYILAN[1]

1 Dr.Öğr. Üyesi Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü

1. AMELİYAT ÖNCESİ EĞİTİM

Ameliyat öncesinde hemşireler tarafından verilen eğitim ile yapılan birçok araştırma, verilen eğitimin tedaviye uyma, memnuniyette artma, iyileşme sürecinde kısalma, bağımsız fonksiyonlarda artma, kişisel bakım, psikolojik ve fizyolojik iyileşme, anksiyete düzeyinde azalma, ameliyat sonrası komplikasyonlarda azalma ve hastanede kalma süresinde kısalma olduğunu göstermektedir (Akyolcu 2003; Yavuz 2010; Oakley ve Bratchell 2011; Ronco ve ark. 2012; Mundschenk ve ark. 2018).

Ameliyat öncesi eğitim, hasta ve ailesinin uyumunu ve cerrahi girişime ilişkin açıklamaları ve en üst düzeyde işlevsel olmayı ve iyileşmeyi sağlamak için ameliyat sonrası bakımı tanımlamayı içerir (Akyolcu 2003; Lanier – Bohan ve Heath 2016). Hemşire, hasta ve yakınlarının gereksinimlerini belirleyip, onları bilgilendirerek güçlüklerle baş etmelerine yardımcı olmaktadır (Dolgun ve Dönmez 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Eğitim yapılacak ortamın hazırlanması, anlaşılır bir dil kullanılması, doğru zamanın seçilmesi, eğitimin etkinliğini arttıran faktörlerdir. Servise kabul edilen hastanın eğitim zamanı bireye göre planlanmalıdır. Erken evrede eğitim, öğretilen bilginin unutulmasına, geç evrede verilen eğitim ise, hastanın endişeli olmasına bağlı olarak anlatılanların anlaşılmamasına neden olabilir (Yavuz 2010; Dirksen ve Camera 2012).

Ameliyat öncesi eğitim; tanı konulduğunda başlanmalı ve hastanın ameliyathane hemşiresine teslim edilmesine kadarki süreyi kapsamalıdır. Cerrahi girişim düşüncesi genellikle hastada stres yaratıcı bir durum olduğundan, hasta ve ailesinin eğitimi olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır. Eğitime yardımcı olabilecek kitapçık, broşür, vb yazılı materyaller hasta ve ailesinin anlamasını kolaylaştırır. Günümüzde hastaların bilgi almak için sıklıkla başvurdukları internet kaynakları hastaların uygun olmayan bilgilere ulaşmasına ya da yanlış bilgilenmesine neden olabileceğinden, hastalar bu yolla bilgi almayı seçmekten çok hekim ve hemşiresi ile iletişime geçmelidir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Ihrig ve ark. 2012).

Hasta eğitimi, girişim kararı sonrası hemen multidisipliner olarak başlatılmalı ve taburculuk sonrasında da sürdürülmelidir. Etkili bir hasta eğitimi sağlamada, gereksinimlerin belirlenmesi ve bireye özgü tüm özelliklerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Ayrıca hastanın eğitime aktif katılımı, eğitimin başarısını ve hastanın güven duygusunu geliştirir. Bu süreçte yapılan etkin bir ağrı kontrolü, erken dönemde taburculuğu da destekleyici olacaktır (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Yatan hastaların bilgilendirilmesinde, ayrıntılı bilgiler verilerek hastanın daha fazla endişe ve korku yaşamasına neden olunmamalıdır.

Önemli nokta, hastanın endişe ve korkularının göz önüne alınarak yeterli düzeyde bilgilendirmenin yapılmasıdır (Aksoy 2011; Ortiz ve ark. 2015; Amini ve ark. 2019).

Ameliyat öncesi eğitim; ameliyathaneye ilişkin duygusal bilgilendirme, uygulanacak girişim ve süreç konusunda bilgilendirme olmak üzere üç bölümden oluşur (Aksoy 2011).

Ameliyathaneye ilişkin duygusal bilgilendirmede;

- Çeşitli sağlık görevlileri ile karşılaşabileceği,

- Sıklıkla gürültü ve farklı sesler duyabileceği,

- İlaçlar ve temizleme solüsyonlarının kokusunu hissedeceği,

- Ameliyathane ortamının soğuk olabileceği,

- Maske kullanımının konuşmalarda anlam karmaşasına yol açabileceği,

- Aydınlatmanın çok parlak olabileceği,

- Uyandığında ise farklı sesler duyabileceği şeklinde bilgilendirme yapılmalıdır (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Girişime ilişkin bilgilendirmede;

- Ne tür bir giysiye gereksinim duyacağı ve yanında getirebileceği giysiler,

- Sıvı ve yiyecek kısıtlamasının olacağı,

- Gerekli fiziksel hazırlıkların neler olacağı (bağırsak boşaltımı, cilt hazırlığı vb.)

- Sık alınan yaşam bulgularının amacı,

- Ağrı kontrolü ve diğer rahatlatıcı girişimlerin amacı,

- Yatakta çevirme, dönme, derin soluk alma-öksürme egzersizlerinin önemi,

- Egzersizleri nasıl uygulayacağı,

- Damar yolu açılmasının nedeni,

- Anestezi uygulama işlemi hakkında bilgi verilir.

Süreç ile ilgili bilgilendirmede;

- Ameliyathanede kabul edileceği alan ve bekleme odası,

- Ailenin yakın bir yerde bekleyebileceği alan,

- Bilincini kazanan hastayı ailenin görebileceği alan,

- Ayılma odasındaki monitörler, drenler gibi teknik konular hakkında bilgi verilir (Yavuz 2010; Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Bireye özgü hasta ve aile eğitiminin planlanmasında;

- Anksiyete ve korku,

- Cerrahi işlem,

- Ameliyat öncesi rutin girişimler,

- Kan örneği alma, oral alımı durdurma,

- İnvaziv işlemler (IV katater, mesane sondası vb.),

- Dönme, derin soluk alma, öksürme,

- Spirometre kullanımı,

- Alt ekstremite egzersizleri,

- Destekleyici çorap kullanımı,

- Erken ayağa kaldırma ve yardımcı araç-gereçlerin kullanımı,

- Ağrı yönetimine ilişkin açıklamalara yer verilmelidir (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Hasta ailesi ve diğer hasta yakınlarına yapılacak açıklamalar;

Aileye, gecikmelerin olabileceği ve ameliyat sonrasında hastanın bir süre ayılma odasında kalacağı açıklanmalıdır. Ayrıca, hastanın odasına alındığı zamanki durumuna ilişkin bilgilendirme yapılmalıdır (Yavuz 2010).

Ameliyat girişiminin sorunsuz gerçekleşmesi ve komplikasyonların önlenmesinde nitelikli bakım önemlidir. Alanında yeterli bilgi ve beceri sahibi cerrahi hemşireleri, beklenen hedefe ulaşılmasında ortam hazırlayabileceği gibi, hasta memnuniyetini de olumlu yönde etkileyebilir. Ameliyat öncesinde eğitimin önemi büyüktür. Her bireyin kendine özgü gereksinimleri olduğu ve bu farklılıklara göre eğitim programlarının planlanması gereklidir (Aksoy 2011).

2. AMELİYAT ÖNCESİ EGZERSİZ EĞİTİMİ

Ameliyat sonrası dönemde hastanın uygulayacağı egzersizler ve işlemler konusunda hasta ve yakınlarına yapılan açıklamalar hastalarda olumlu duygular yaratmakla beraber, bilmedikleri ve onları endişelendiren bazı işlemlerde ise uyumlarının ve katılımlarının artmasını sağlar.

Ameliyat öncesi hastaya eğitim verilmesi gereken egzersizler şunlardır:

Solunum Egzersizi

Solunum egzersizlerinin amacı, anestezi sonrası hastanın yüksek düzeyde akciğer kompansiyonunun ve kan oksijenasyonunun sağlanmasıdır.

Bu anlamda hastaya öğretilecek solunum egzersizleri oldukça önemlidir. Derin solunum ve öksürme egzersizleri hastanın iyileşme hızını arttırarak, solunum komplikasyonlarının azalmasını sağlamaktadır. Bu egzersizler akciğerlerin kollabe olmasını önlemektedir (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Hastaya derin solunum tekniğinin adımlarını uygulaması için cesaretlendirilmesi önemlidir. Akciğer ekspansiyonunu arttırmada pozisyonun önemli ve dik oturur pozisyonun bu egzersizde katkısının açıklanması, hastanın uygulamaya katılımını arttırır ve yapmasını kolaylaştırır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Derin soluk alma ile genişleyen akciğerlerde, sekresyonların gevşemesi ve yeterli gaz değişiminin sağlanmasında ise göğüs fizyoterapisi (perküsyon, vibrasyon, postural drenaj vb.) gereklidir.

Cerrahi hemşiresinin, nasıl derin ve yavaş soluk alacağını, soluğunu nasıl ağızdan yavaşça verileceğini hastaya uygulayarak göstermesi, hastanın öğrenmesini ve doğru uygulamasını sağlar. Bu uygulama hastaya birkaç kez tekrarlatılarak, hastanın derin soluk alma egzersizini doğru uygulayıp uygulamadığı değerlendirilmelidir. Derin soluk alma egzersizi solunum kapasitesini arttırırken, aynı zamanda hastanın rahatlayarak gevşemesine yardımcı olur (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Eğitimde özellikle ileri yaşta olan, kronik akciğer hastalığına sahip hastalarda solunum egzersizinin önemi ve yararı üzerinde durulmalıdır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Spirometre kullanımı, akciğerlerin yeterince genişlemesini sağlaması ve solunum sorunlarını önlemede önemlidir. Farklı çeşitleri olan spirometrelerin temelde uygulama şekli aynıdır. Temel uygulama, hastanın spirometrenin ağızlık çevresine dudaklarını sıkıca yerleştirmesi, spontan nefes alarak nefesini 3-5 saniye içinde tutarak, yavaşça havayı ağzından vermesidir. Torasik ya da abdominal bölgede insizyonu olan hastalara ise elleri ya da küçük yastık ile insizyon bölgesini destekleyebileceği ve bu şekilde oluşabilecek ağrının hafifletilebileceği açıklanmalıdır. Bu anlamda hastaya uygulanacak analjezi tedavisi ise egzersiz zamanı arasındaki denge dikkate alınmalı ve analjezik etkinin kanda en yüksek düzeye çıktığı zamanda egzersizin yaptırılması hasta için en uygun zaman olacaktır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Öksürme Egzersizi

Ameliyat sonrası dönemde, derin solunum egzersizleri ile öksürme egzersizinin yapılması solunum komplikasyonlarını önlemede önemlidir. Ameliyat öncesi eğitimde, torasik ya da abdominal insizyonu olacak hastalara, bu egzersizin solunumunu rahatlatacağı açıklanmalıdır. İnsizyon yerini iki eli ya da küçük bir yastık ile destekleyerek hastaya uygun tek-

nik gösterilmeli ve doğru uyguladığından emin olunmalıdır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Erken Mobilite ve Beden Hareketleri

Erken ayağa kaldırma ile dolaşımın desteklenmesi, venöz göllenmenin engellenmesi, üst düzeyde solunum ve eliminasyon fonksiyonlarının sağlanması ve eklem rijiditesinin önlenmesi amaçlanır. Güvenliğin sağlanması için yatak kenarlıklarının nasıl kullanılacağı gösterilmelidir (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Hastaya ameliyat sonrası yatak içi pozisyonunun nasıl yapılacağı, nasıl ağrısız döneceği açıklanmalıdır. Ameliyat sonrası herhangi bir ekstremitenin kısıtlılığına uğrayacak hastaların, mümkün oldukça 2 saatte bir dönmesi, derin nefes alması ve ayak egzersizi yapması sağlanmalıdır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Ayak Egzersizleri

Venöz göllenme (staz) ve emboli riski bulunan hastalarda, antiembolik çorap, elastik bandaj, pnömotik basınç araçları ayak egzersizleri sırasında kullanılır. Pulmoner emboli ya da Derin Ven Trombozu (DVT) için başlıca risk faktörleri:

- Obezite,
- 40 yaş ve üstü,
- Kanser öyküsü,
- Hareket azlığı / immobil olma,
- Travmatize ayak ya da kırık bacak,
- Özgeçmişte DVT ya da emboli öyküsü,
- Bradikardi,
- Sigara içme,
- Oral kontraseptif alma,
- Pelvik cerrahi girişim geçirme şeklinde sıralanabilir (Yavuz 2010; Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Ayak egzersizleri sırasında uygulanan antiembolik çorap ve elastik bandajlar, hastanın bacak uzunluğu ve çevresine uygun olmalıdır. Bu nedenle ameliyat öncesi bacak uzunluğu ve çevresi ölçümü gereklidir. Uygun ölçüde çorap bulunanmaması durumunda elastik bandaj kullanılabilir. Antiembolik çorabın uygun zaman ve direktif edildiği aralıklarla hastaya giydirilmesi; ancak çıkarıldığında ise cildin gözlenmesi ve bakımına dikkat edilmelidir (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Hastaların ayak ölçümlerine göre giydirilen özel botlar ile basınç kontrolü (ortalama 35-55 mmHg) yapılması da hasta gereksinimlerine göre tercih edilebilir (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

Ağrı Yönetimi

Ameliyat sonrası dönemde, ağrının giderilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla hasta kontrollü analjezi tercih edilmekte ve bu şekilde hastanın ilaç dozunu kontrol edebileceği bir sistem ile uygulama alanına girmesi sağlanmaktadır. HKA aynı zamanda kas içi uygulamalardan kaynaklanan emilim gecikmelerini de engelleyerek, hastanın zaman kaybetmeden kendi gereksinimini karşılamasında etkili olmaktadır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Hastaya, çalışma sistemine ilişkin gerekli ve yeterli bilgi verilmesinin yanı sıra yalnızca kendisinin etkin kullanabileceği vurgulanmalıdır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Eğitim, yazılı kitapçık, kılavuz, görsel materyal gibi bilgi edinilmesini ve tekrarlanmasını kolaylaştıracak araçlar ile desteklenmelidir (Özbayır 2002; Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Aile ve yakınlarının bilgilendirilmesi

Hasta ailesinin, hastanın durumu ve uygulanacak girişimler konusunda bilgi almaya gereksinimleri oldukça yüksektir. Ailenin katılımcı olması bakımın planlanmasına katkı sağlarken hastanın da anksiyete düzeyinin azalmasına katkıda bulunmaktadır.

Aileye girişim öncesi, sırası ve sonrası yapılması gereken uygulamalar ya da olası girişimlerin açıklanması, sorularının yanıtlanması, rahatlamalarına ortam hazırlayabilir. Aileye kurum politikasına göre bekleyebilecekleri bir yer gösterilmeli, girişim sonrası cerrahın kendilerine bilgi vereceği açıklanmalı, sorular var ise yanıtlanmalıdır. Ameliyat sonrasında ise en kısa zamanda hastalarını görebilecekleri ve hastanın ameliyatına ilişkin gelişmelerden haberdar edilecekleri açıklanmalıdır (Yavuz 2010; Aksoy 2011).

3. AMELİYATA YASAL HAZIRLIK

Bilgilendirilmiş izin alınması yasal bir zorunluluktur. Hasta ve ailesinin yapılacak girşimin ne olduğunu, neden ve nasıl uygulanacağını tam ve doğru bir şekilde anladıklarının doğrulanması sağlık çalışanlarının sorumluluğudur.

Acil durumlar dışında, ameliyat öncesi yasal olarak hastanın izninin alınması zorunludur. Bilgilendirilmiş izin; hizmeti alan ile hizmeti sunan arasında karar verme sürecinin paylaşımı olarak düşünülür. Bu süreç hastanın, girişimi uygulayan cerrahın, sağlık çalışanlarının ve kurumun

korunmasını sağlar (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Bilgilendirilmiş izin formları, her kurum ve her cerrahi girişimin kendine özgü farklılıkları olması nedeniyle değişiklik göstermektedir. Bilgilendirilmiş izin formunun üç koşulu karşılaması gerekmektedir:

- Tanı yeterince açık olmalı, amaçlanan tedavinin yapısı ve sonuçları ile risklerini kapsayıcı, hedefin başarı olasılığı, uygulanabilirliği, yararları, alternatif tedavi olasılığı ve riskleri ele alınmalıdır.

- Hastaya verilen bilgi açık bir biçimde algılandığı ve anlaşıldığı hasta tarafından ifade edilmelidir.

- Girişim uygulanacak hastanın izin formunu imzalamasında yönlendirme, riskleri açıklamama ve zorlanma olmadığı tanıklar ile belirlenmelidir (Aksoy 2011).

Yasal olarak bilgilendirilmiş izin formunun imzalatılmasından hekim sorumludur. Hemşirenin, hastanın savunucusu olma ve izin formunu anlayarak, gerçekten gönüllü imzaladığını doğrulaması beklenir. Hemşirenin, cerrah ile hasta arasındaki ilişkiyi sağlaması, ameliyat konusunda hastanın tam bir açıklık kazanmasına yardımcı olması, gerektiğinde ek bilgilendirme ortamına olanak yaratması gerekir. Ayrıca hastanın, izin formunu imzaladıktan sonra, istediği anda iznini geri çekebilme hakkı olduğunu da bilmesi önemlidir (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

4. AMELİYAT ÖNCESİ PSİKOLOJİK HAZIRLIK ve TEDAVİ VE BAKIM GİRİŞİMLERİ

Ameliyat Öncesi Anksiyeteyi Azaltma: Anksiyeteyi azaltacak bilişsel stratejilere (hayal etme, iyimser şartlanma vb.) ek olarak; müzik tedavisi, uygulaması kolay, ucuz, noninvaziv bir girişimdir ve ameliyat öncesi anksiyeteyi azaltmaktadır. Hastanın kendi istediği müziği seçmesine izin ve yeterli zaman verilmelidir (Yavuz 2010; Yılmaz ve Gürler 2011; Wongkietkachorn ve ark. 2018).

Wang ve ark. (2002)'nın yaptıkları çalışmada, ameliyat öncesinde 30 dakika kendi seçtikleri türde müzik dinleyen hastaların, dinlemeyen hastalara göre anksiyete düzeylerinin anlamlı bir şekilde daha az olduğu belirlenmiştir.

Ameliyat Öncesi Korkunun Azaltılması: Ameliyat öncesi değerlendirme sırasında hemşire hastanın daha önce korkularını azaltmak için kullandığı stratejileri yeniden tanımlamasına yardımcı olur. Ailesinin ve arkadaşlarının ameliyattan sonra ne zaman kendisini görebileceklerini ve gerekirse psikolojik danışmanından yardım alabileceğini bilmesi hastayı rahatlatır (Yavuz 2010; Tulloch ve Rubin 2019).

Kültürel Ruhsal ve Dinsel İnançlara Saygı Gösterilmesi: Psikososyal girişimler; kültürel, ruhsal ve dini inanışların tanımlanması ve bunlara saygı gösterilmesini kapsamaktadır. Hastalar dini nedenlerle bazı girişimleri kabul etmek istemeyebilirler ve bu durum ameliyat öncesinde açık bir şekilde tanımlanmalı, kayıt edilmeli ve ilgili çalışanlara bildirilmelidir (Yavuz 2010).

5. AMELİYATTAN BİR GÜN ÖNCESİ HAZIRLIK ve TEDAVİ VE BAKIM GİRİŞİMLERİ

Cerrahi girişimden bir gün öncesi hazırlık, yatan hastalarda hemşirenin sorumluluğundadır. Bu dönemde özellikle cerrahi girşimi riske sokacak ve ameliyat sonrası komplikasyon gelişimine ortam hazırlayabilecek sorunları önlemek üzere tüp, dren, vasküler araçların kullanımına ilişkin hazırlıklar ele alınmalıdır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Oral Alıma İlişkin Bilgilendirme

Uygulanacak girişimin ve belirlenen anestezinin türüne bakılmaksızın, hastanın ameliyat girişiminden 6-8 saat önce, ağızdan hiçbir şey almaması gerekmektedir. Oral yoldan herhangi bir yiyecek, içecek ve nikotinin mide sekresyonlarını arttırması nedeniyle sigara içmeme şeklinde kısıtlamalar yapılmalıdır. Ameliyat öncesi hastanın ne kadar süre aç kalması gerektiği tartışmalıdır; ancak hastaların, özellikle yaşlıların 8 saat üzerinde aç kalmasının, sıvı elektrolit ve kan şekeri düzeylerinde dengesizliğe neden olabileceği unutulmamalı ve gerekli önlemler alınmalıdır (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Sürekli Kullanılan İlaçların Uygulanması

Hastanın ameliyat öncesinde değerlendirilmesi sürecinde sürekli kullandığı ilaçlarda değişiklikler yapmak gerekebilir. Hastanın varolan kronik hastalıklarına bağlı olarak kullandığı ilaçlar konusunda ilgili bilim dalı hekimi ya da anestezist bilgilendirilmeli ve önerileri doğrultusunda uygulanmalıdır (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Diyabet hastalarına hekim direktifi ile düşük doz insülin ya da kan glikoz düzeyine göre uzun etkili insülin uygulanabilir. Hastanın kan glikoz düzeyine göre IV ilaç uygulamaları yapılır. Hastanın daha önceden kullandığı ilaçlar ile ilgili karışıklığı önelemek amacıyla, hekimin direktifleri kontrol edilerek hastanın gerekli ilaçları doğrulaması önemlidir (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Ameliyat sonrası dönemde ciddi infeksiyon riski taşıyan girişimlerde, hekim direktifine göre ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında antibiyotik uygulaması (profilaksi) yapılması hemşirenin sorumluğundadır (Aksoy 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Gastrointestinal Sistem Hazırlığı

Gastrointestinal sistemi içermeyen cerrahi girişimlerde genellikle belirlenen zamandan itibaren oral bir şey alınmaması yeterli olmaktadır. Ancak büyük abdominal, pelvik ve perianal cerrahi girişimlerde, özel bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Uygulanacak cerrahi girişimin tipi, hekimin tercihine göre hazırlığın türü belirlenir (Aksoy 2011; Oakley 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Geçmiş yıllarda bağırsak hazırlığı için lavman kullanılırken, günümüzde sıklıkla golytely vb. bazı laksatif solüsyonların uygulanması istemi verilemktedir. Berrak sıvı görünümlü sıvı dönüşü oluncaya kadar yapılan lavman, hem hastalar tarafından stresli bir işlem olarak düşünülmekte hem de özellikle yaşlı hastalarda sıvı elektrolit dengesizliğine yol açmaktadır (Aksoy 2011; Oakley 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Ancak verilen oral laksatifler bir gün önceden özel diyet düzenlemeleri ile birlikte hastaya verilerek akşamdan başlanması istenir. Bu yöntemin, sıvı kaybını önleyici olması ve sıvı eletrolit kaybına ortam hazırlamaması nedeiyle geçerliği ve uygulanabilirliği oldukça yüksektir (Aksoy 2011; Oakley 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Cilt Hazırlığı

İnfeksiyon gelişimine karşı vücudun bariyeri olan cildin etkilenmesi nedeniyle ameliyat öncesi dönemde dikkatli ve kaliteli bir cilt hazırlığı gerekmektedir. Hastanın, ameliyattan bir gün önce ciltte bulunan geçici floranın azaltılmasını amaçlayan genel bir vücut banyosu (tercihen bir cilt antiseptiği ile) ile belirlenen cerrahi girşim alan ve çevresinin temizlenmesi gerekmektedir. Ameliyat alanındaki tüylerin de temizlenmesi önemli bir durumdur. Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC), tüylerin temizlenmesinin her koşulda gerekli olmadığını, tercihen elektrikli araç-gereç ile ve cerrahi işlemin başlamasına yakın bir zamanda yapılmasını önermektedir (CDC 1999; Oakley 2011).

Tüpler ve Drenlerin Kullanımına İlişkin Hazırlık

Hastanın kullanılacak tüpler, drenler ve vasküler araçlar vb araçların kullanımına hazırlanması, anksiyete ve korkunun yanı sıra olumsuz tepkilerin da azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.

Ameliyat sırasında mesaneyi boş bulundurma ve renal fonksiyonları değerlendirmek üzere hastaya ameliyat öncesi, sırası ve sonrası, özellikle abdominal ve genitoüriner cerrahi uygulamalarında üriner katater uygulaması yapılabilir. Mesane katateri uygulaması gizliliğe uygun ve aseptik koşullara dikkat edilerek yapılmalıdır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Abdominal alanda yapılacak ameliyatlarda, ameliyat öncesi mide ve üst bağırsağın boş bulunması için nazogastrik tüp uygulaması gerekebilir. Bu uygulama süresince hastanın rahatsızlığını engellemek için, hasta anestezi ile uyutulduktan sonra yapılmalıdır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Cerrahi alanda oluşabilecek sıvıların dışarı akışını sağlamak için girişim sırasında bölgeye dren ya da tüp yerleştirilebilmektedir. Ameliyat sonrası dönemde dren bakımının aseptik koşullara uygun yapılması, uygun şekilde drenden sıvının boşaltılması, boşaltılan sıvının nitelik ve niceliğinin takip edilmesi açısından dökümantasyon oldukça önemlidir. Hastaya, drenlerin iyileşmenin hızlanmasına katkıda bulunduğu, ağrıya neden olmayacağı belirtilerek, çekilmemesi ya da kıvrılmamasına dikkat edilmesi gerekçeleri ile açıklanmalıdır (Aksoy 2011).

IV Araçların Kullanımına İlişkin Hazırlık

Cerrahi girişim nedeniyle anestezi uygulaması ve sıvı gereksiniminin karşılanması amacıyla hastaya damar yolu açılır. Yerleştirilen damar yolu ile ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında ilaç uygulamaları yapılır. Ameliyat öncesinde hasta değerlendirmesi ile belirlenen sıvı-elektrolit ya da kan volüm dengesizlikleri verilen sıvı ya da kan transfüzyonları ile giderilir. Özellikle dehidratasyonu bulunan yaşlı bireylerde gelişebilecek komplikasyonları önlemede yeterli miktarda sıvının yerine konması gerekir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Genellikle kol ve el üzerine aseptik koşullarda, geniş lümenli katater yerleştirilir ve tespit edilerek üzerine tarihi yazılır. IV kataterin yerleştirilme yeri olarak, kurum politikalarına göre değişiklik gösterip, hasta odası, ameliyata kabul ünitesi ya da ameliyathanede kullanılabilmektedir. (Aksoy 2011).

6. AMELİYAT GÜNÜ HAZIRLIĞI ve TEDAVİ VE BAKIM GİRİŞİMLERİ

Ameliyat günü hazırlığı, hastanın günübirlik cerrahi ya da elektif cerrahiye kabulüne bağlı olarak değişklik gösterir. Eğitim, değerlendirme ve elde edilen bulgulara göre ekip iletişiminin sağlandığı ve istemlerin tamamlanıp kaydedildiği doğrulanmalıdır. Tüm bilgilerin hasta dosyasında güvenceye alınması ve hastanın güvenli bir şekilde amelyathaneye sevk edilmesi hemşirenin sorumluluğudur (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Ameliyat öncesinde hastaneye kabul edilen hastaların isteme göre hazırlanması hemşirenin sorumluluğundadır. Hazırlık kontrollerinin cerrahi hemşiresi tarafından yapılması, hasta hazırlığının güvenceye alınmasını sağlar (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Kurum politikasına ve uygulanacak cerrahi girişime bağlı olarak, bazı kurumlarda hasta giysileri tamamen çıkarılarak, bazılarında da sadece iç çamaşırlarına izin verilerek, ameliyat giysisi giydirilir. Kozmetik ürünlerin ve tırnaklarda ojelerin çıkarılması önemlidir. Bu süreçte hastanın değerli eşyalarının güvenliğinin sağlanması (ailesine ya da hastane güvenliğine teslim) gerekir. Tüm protezler (diş, lens, vb.), saç tokaları çıkarılmalıdır. Ancak duymayı, görmeyi sağlayan araçlar, hastanın söylenenleri duyması ve çalışanları görmesi için, anestezi alıncaya kadar hasta tercihine göre çıkarılmamalıdır.

Hastanın, ameliyat öncesinde uygulanan ilaçların zaman zaman denge sorunlarına yol açması nedeniyle, ilaç uygulaması öncesinde mesane boşaltımı sağlanmalı ve gerekli ise mesane kataterizasyonu uygulanmalıdır. Ameliyat günü, yapılan tüm hazırlıkların bir liste ile kontrolü yapılmalı ve hataların oluşması önlenmelidir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011).

Anestezi Öncesi İlaç Uygulamaları (Premedikasyon)

Hastaya premedikasyon uygulaması yatağında, yatak kenarlıkları kaldırılarak yapılmalıdır. Hastanın bilinç düzeyi etkileneceğinden hemşire, hastayı güvenlik ve ilaç etkileri yönünden izlemelidir. Ameliyathane hemşiresi ve klinik hemşirenin iletişimi ile belirlenen saatte premedikasyon uygulaması yapılır ve genellikle hasta ameliyathaneye götürülmeden yaklaşık 20-30 dakika önce verilmesi doğru olarak kabul edilmektedir. Kurum politikasına göre premedikasyon ameliyathanede de uygulanabilir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Uyku ve İstirahatin Sağlanması

Ameliyat öncesi geceyi hastanın rahat geçirmesi oldukça önemlidir. Hastanın gerkesinimlerinin de karşılanması, uygulamalara ilişkin yeterli açıklamalar ve istemi doğrultusunda yakınlarını görmesinin sağlanması rahat bir uyku uyuması için yararlı olabilir. Uyumadan önce sedatif ilaç verilebilir; ancak sedatif ilaca rağmen hasta uyuyamıyor ise nedeni sorgulanmalı ve hastanın endişeleri giderilmelidir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011)

7. AMELİYAT ÖNCESİ DÖKÜMANTASYON

Ameliyat öncesi hasta kontrol listesinin tekrar gözden geçirilmesi, hastanın tüm bilgilerinin kaydedilmesi ve hemşire tarafından imzalanması gerekmektedir. Hasta dosyası ile birlikte ameliyathaneye götürülen hastaya klinik hemşiresi eşlik etmeli ve hastayı ameliyathane hemşiresine isimleri ile tanıştırarak teslim etmelidir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011 Woldegerima ve Kemal 2018).

8. HASTANIN AMELİYATHANEYE GÖNDERİLMESİ

Hasta, premedikasyon sonrası 30-60 dakika içerisinde, yatağı, sedye ya da tekerlekli sandalye ile ameliyathaneye hemşiresi eşliğinde ameliyathaneye götürülmelidir. Hasta güvenliği ve mahremiyetinin korunması, hastanın rahatının sağlanması bu aşamada oldukça önemlidir. En önemlisi ise hastanın bu süreçte yalnız bırakılmaması gerektiğidir. Klinik hemşiresi de hasta ile ilgili tüm dökümanları ameliyathane hemşiresine teslim eder.

Cerrahi girişimin hedefine ulaşabilmesi için, ameliyat öncesi hazırlık ve hemşirelik bakımının bu süreçteki rolü oldukça önemlidir. Hasta ve ailesi açısından oldukça yoğun duyguların yaşandığı bu dönemin iyi şartlarda gerçekleştirilmesi, cerrahi ekip arasındaki iletişimin sağlanması hemşirenin sorumluluğudur. Bireyin sağlığınınn yeniden kazanması ve sorunların mümkün olduğunca en aza indirgenmesinde, hasta-hemşire iletişimi çok önemlidir (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

Sonuç olarak hemşirelerin fiziksel değerlendirme becerilerini geliştirmelerinin yanı sıra, yönetim, organizasyon ve iletişim becerilerini geliştirmeleri ameliyat öncesi süreçte oldukça önemli katkı sağlayacaktır (Aksoy 2011; Oakley ve Bratchell 2011; Dirksen ve Camera 2012).

KAYNAKLAR

Yavuz, M. Ameliyat Öncesi Bakım. Karadakovan A, Eti AF, editör. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Baskı. Adana: Nobel Kitapevi; 2010. p.293-307.

Aksoy, G. (2011). Ameliyat Öncesi Hemşirelik Bakımı, Cerrahi hemşireliği I, Nobel Kitabevi, s:281-285.

Akyolcu, N. (2003). Perioperatif hasta ve ailesinin eğitim gereksinimleri ve hemşirenin rolü. 4. Ulusal Cerrahi ve ameliyathane Hemşireliği Kongresi (Kongre Kitabı). İzmir 22-26 Ekim, 97-107.

Dolgun, E., Dönmez, Y. (2011). Hastaların Ameliyat Öncesi Döneme Ait Bilgi GereksinimlerininBelirlenmesi, http://hemsireliknew.maltepe.edu.tr/dergiler/8sayi/pdf/10-15.pdf, erişim tarihi: 05.03.2012.

Özbayır, T. (2002). Ağrı Yönetimi ve hemşirelik bakımı, Ulusal Cerrahi Kongresi Bildiri Kitabı, İzmir, 131-138.

Oakley, M., Bratchell, J. (2011). Preoperative assesment, Nursing The Surgical Patient, Elseiver. 4-12.

Asilioglu, K., Celik, S. (2004). The effect of preoperative education on anxiety of open cardiac surgery patients, Patient Education and Counseling. 53(1): 65-70.

Yılmaz, M., Gürler, H. (2011). Hastaların ameliyat sonrası yaşadıkları ağrıya yönelik hemşirelik yaklaşımları: Hasta görüşleri, Ağrı. 23(2):71-79.

Wang, S.M., Kulkarni, L., Dolev, J., Kain, Z.N. (2002). Music and preoperative anxiety: a randomized, controlled study, Anesth Analg. 94(6):1489-94.

Dirksen, L., Camera, B. (2012). Preoperative care, (In) Medical- Surgical Nursing Assesment and Management of Clinical Problems, Elseiver. p:341-347.

Centers for Disease Control and Prevention *(*CDC), (1999). Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/SSI_1999.pdf.

Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese A. (2012). Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. Int J Evid Based Healthc. 10(4):309-23. doi: 10.1111/j.1744-1609.2012.00286.x.

Mundschenk MB, Odom EB, Ghosh TD, Kleiber GM, Yee A, Patel KB, Mackinnon SE, Tenenbaum MM, Buck DW 2nd. (2018). Are Residents Prepared for Surgical Cases? Implications in Patient Safety and Education. J Surg Educ. 75(2):403-408. doi: 10.1016/j.jsurg.2017.07.001.

Lanier-Bohan EM, Heath SL. (2016). Patient and Caregiver Perspectives of Preoperative Teaching for Deep Brain Stimulation Surgery. J Neurosci Nurs. 48(5):247-55. doi: 10.1097/JNN.0000000000000221.

Ihrig A, Herzog W, Huber CG, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M, Huber J. (2012). Multimedia support in preoperative patient education for radical prostatectomy: the physicians' point of view. Patient Educ Couns. 87(2):239-42. doi: 10.1016/j.pec.2011.08.014.

Ortiz J, Wang S, Elayda MA, Tolpin DA. (2015). Preoperative patient education: can we improve satisfaction and reduce anxiety?]. Rev Bras Anestesiol. 65(1):7-13. doi: 10.1016/j.bjan.2013.07.009.

Wongkietkachorn A, Wongkietkachorn N, Rhunsiri P. (2018). Preoperative Needs-Based Education to Reduce Anxiety, Increase Satisfaction, and Decrease Time Spent in Day Surgery: A Randomized Controlled Trial. World J Surg. 42(3):666-674. doi: 10.1007/s00268-017-4207-0.

Tulloch I, Rubin JS. (2019). Assessment and Management of Preoperative Anxiety. J Voice. 33(5):691-696. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.02.008.

Amini K, Alihossaini Z, Ghahremani Z. (2019). Randomized Clinical Trial Comparison of the Effect of Verbal Education and Education Booklet on Preoperative Anxiety. J Perianesth Nurs. 34(2):289-296. doi: 10.1016/j.jopan.2018.06.101.

Woldegerima YB, Kemal SD.(2018). Clinical Audit on the Practice of Documentation at Preanesthetic Evaluation in a Specialized University Hospital. Anesth Essays Res. 12(4):819-824. doi: 10.4103/aer.AER_131_18.

Bölüm 40

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

VE COVID-19

Ayşe İKİNCİ KELEŞ[1]

1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ayseikincikeles@ohu.edu.tr

1-GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve ciddi solunum yolu sorunlarına neden olan viral bir hastalıktır (Hui ve ark., 2020). Bu virüsün ilk ortaya çıktığında sadece belirli bölgelerde etkisini gösterdi. Daha sonra insandan insana bulaştığı ve hızlı bir seyir sergilediği tespit edildi (Pneumonia of unknown cause, 2020). Bu hastalığa Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi ve 11 Mart 2020'de viral bir pandemi olduğu ilan edildi (WHO, 2020(a)).

Koronavirüsler (CoV), pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA genomu içeren zarflı virüslerdir. Bu virüsler birçok sistemi etkilemektedir. Koronavirüs, esas olarak insan solunum sistemini hedef alan başlıca virüslerden biridir, ancak aynı zamanda nöroinvazif yeteneklere sahiptir ve solunum yolundan merkezi sinir sistemine (MSS) yayılabilir. Koronavirüslerin önceki salgınları veya pandemileri arasında 2002'de severe acute respiratory syndrome (SARS) ve 2012'de Middle East respiratory syndrome (MERS) yer alır. En son pandemik olan ise severe acute respiratory syndrome (SARS-2-CoV, COVID-19) olmuştur. Farklı zamanlarda farklı genetik özellikler göstererek ortaya çıkan bu virüs türlerinin, farklı belirtiler ve farklı seyirler gösterdiği bilinmektedir. Bu virüslerin bir kısmı hafif semptomlara sebep olurken [Human coronavirus 229E (HCoV-229E), Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43), Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1) ve Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63)], bir kısmı ise ağır semptomlar ile seyretmiştir (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) (Li ve ark., 2016; ve ark., 2020). İnsan CoV'leri, en belirgin belirtileri ateş, halsizlik, kuru öksürük ve yorgunluktur. Diğer belirtileri ise baş ağrısı ve nefes darlığıdır. En şiddetli vakalarda ise pnömoni, akut solunum sıkıntısı, akut kardiyak problemler ve multiorgan yetmezliği geliştirebilir (Li ve ark., 2016; Hui ve ark., 2020; Desforges ve ark., 2020). Bununla birlikte, MSS bulgularının varlığı ise daha az dikkat çektiği için gözden kaçırılmıştır. Bu neden ile MSS üzerine COVID-19 etkilerinin olabileceği farkındalığını oluşturmak önemlidir.

2. COVID-19

Yeni koronavirüs (COVID-19), çok yüksek bulaşıcılık potansiyeline sahip olduğu için küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilen, geniş zarflı, segmentlere ayrılmamış pozitif duyarlı RNA virüslerinden oluşur. COVID-19 enfeksiyonu klinik SARS-CoV ve MERS-CoV'un neden olduğu enfeksiyonlar ile birçok klinik benzerliği bulunmaktadır. Yeni bir varyant olan SARS-CoV-2, COVID-19 salgınından sorumludur. İlk başlarda sadece solunum sistemini etkilediği düşünülen virüsün, gün geçtikçe farklı sistemleri de etkilediği ortaya çıkmıştır. COVID-19 insana girişi, havayolu epitelinde, akciğer parankimasında, vasküler endotelinde, böbrek

hücrelerinde ve ince bağırsak hücrelerinde eksprese edilen bir hücresel reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) aracılığıyla gerçekleşiyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ise ACE2 ekspresyon seviyesinin çok düşük olduğu viral MSS enfeksiyonu raporları da bulunmaktadır (Paybast ve ark., 2020).

2.1. COVID-19 Epidemiyoloji

Çin'in Hubei eyaleti Sağlık Komisyonu tarafından 31 Aralık 2019'da teyit edilen ilk COVID-19 salgını, 12 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde, 7'si ağır olmak üzere 27 hastaya yükselen açıklanamayan pnömoni ile keşfedildi (Zhu ve ark., 2020). 22 Ocak 2020'de, COVID-19 çıkış kaynağının yarasa olduğu tespit edildi. İlk vakalar Wuhan kentindeki deniz ürünü satış pazarında bulunan erkek hastalardı. Bununla birlikte, salgının ikinci aşaması, yaygın bir viral yayılmaya yol açan insandan insana bulaşmanın ardından meydana geldi (Pneumonia of unknown cause, 2020). Enfeksiyonun Çinli olmayan ilk vakası, 13 Ocak 2020'de Tayland'dan pazarla herhangi bir epidemiyolojik bağlantısı olmadan Tayland'a seyahat eden Çinli bir turistte bildirildi (Hui ve ark., 2020). 07 Eylül 2020 tarihi itibari ile dünya çapında toplam vaka sayısı 26.994.442, 880.994 ölüm sayısı rapor edildi (WHO, 2020 (b)).

2.2. COVID-19 Klinik Bulgular

3-14 günlük bir kuluçka döneminin ardından klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (Paybast ve ark., 2020). COVID-19 ilk belirtileri ateş, kuru öksürük ve yorgunluk olarak tanımlanmaktadır (Li ve ark., 2016;Hui ve ark., 2020; Desforges ve ark., 2020). Bazı vakalarda ise COVID-19 tanısı konulmasına rağmen, bu tipik belirtilerin görülmediği, bu belirtiler yerine hastalığın başlangıcında sadece nörolojik belirtiler gözlendiği tespit edilmiştir. Baş ağrısı, halsizlik, dengesiz yürüme, beyin kanaması, beyin enfarktüsü gibi spesifik olamayan belirtiler gözlenmiştir (Mao ve ark., 2020). Virus ile karşılaşan bireyin bağışıklık sisteminin seviyesine göre belirtiler hafif olabileceği gibi şiddetli seyeredebilmektedir. Hatta ölümlere yol açabilmektedir. Pnömoni, ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı ile karakterize en sık görülen ciddi belirtidir. Solunum sistemi dışında bağırsak sistemi, böbrek, hepatik, kardiyovasküler sistem, MSS ve lenfositopeni tutulumlar ifade edilmiştir. COVID-19'da bağırsak ve böbrek tutulumu ile ilgili belirtiler az görülmektedir (Paybast ve ark., 2020). MSS tutulumların tespiti güç olduğundan dolayı hastaneye başvuran vakaların belirtilerinin daha ağır olduğu tespit edilmiştir. MSS belirtileri ise akut serebrovasküler olaylar, bilinçte bozulma, kas yaralanması, tat ve koku kayıplarını, ensefalit, menenjit, miyalji ve bilinç bozulması gibi belirtiler bazı vakalarda tespit edilmiştir (Saleki ve ark., 2020; Mao ve ark., 2020; Moriguchi ve ark. 2020; Spinato ve ark. 2020; Ye ve ark. 2020).

3. KORONAVİRÜSLER VE MERKEZİ SİNİR SİSTEM

1980 yılında Kronavirüsün MSS üzerindeki etkileri tespit edilmiştir. Multipl skleroz tanısı alan iki tane hasatanın korona olduğu tespit edilmişti (Burks ve ark., 1980). O yıllarda bu kadar gelişmiş cihazların olmaması daha fazla bilgi alınmasına engel olmuştur. Bugün bile en çok kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ilk olarak 1985 yılında tanıtıldı. Ve o yıllardan sonrada yaygın bir şekilde, viral RNA'nın saptanması için en yaygın kullanılan tekniklerden biri oldu (Saleki ve ark., 2020).

Koronavirüsler ortaya çıktığı ilk günden beri gözüken HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 gibi tüm virüslerin MSS üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalar incelendi. Yapılan incelemelerde diğer virüs çeşitlerine göre özellikle ağır semptomlar ile seyreden SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 gibi virüslerin MSS etkilediği çalışmalar bulunduğu tespit edildi. İnsan ve hayvan çalışmaları, SARS-CoV'lerin beyinleri ve özellikle beyin sapını enfekte etme yeteneğini gösterdiği belirtilmektedir (Saleki ve ark., 2020). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, nörolojik septomlar ile hastaneye kaldırılan bir bireyde MERS-CoV tespit edildi (Arabi ve ark., 2015). SARS-CoV ise ilk MSS etkileri 2016 da tespit edildi. Ensefalit tanısı ile hastaneye kaldırılan bazı şüpheli vakalarda SARS-CoV pozitif olarak tespit edildi (Li ve ark., 2016). Hastanede tespit edilen bir COVID-19 vakasında, normal bir kafatası CT taraması ve SARS-CoV-2 için pozitif bir MSS RT-PCR ortaya çıkmıştır (Jingwei, 2020). Ayrıca Covid-19 hastalığı olan 214 hastadan oluşan bir vaka serisinde, 78 tanesinde nörolojik belirtiler gözlendi. Nörolojik olarak akut serebrovasküler olaylar, bilinçte bozulma ve kas yaralanması gibi nörolojik bulgular tespit edildi (Mao ve ark., 2020). Ayrıca Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacısı tarafından yürütülen bir çalışma sonucuna göre, COVID-19 hastalarında ortaya çıkan depresif ruh hali veya anksiyete, virüsün merkezi sinir sistemini etkilediğini bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir (Speth ve ark., 2020).

4. COVID-19 VE MERKEZİ SİNİR SİSTEM

CoV MSS üzerine etlileri incelendiğinde aynı aileden ortaya çıkan COVID-19 olan hastalarda da MSS etkileri olduğu görülmektedir. Özellikle hastalığın şiddetli evrelerinde, MSS tutulumunun olduğu düşünülmektedir (Saleki ve ark., 2020). Şiddetli enfeksiyonu olanlarda, akut serebrovasküler hastalıklar, bozulmuş bilinç ve iskelet kası hasarını içeren nörolojik tutulum daha fazla olduğu ve hastaların daha erken öldüğü belirtilmektedir (Mao ve ark., 2020). Ayrıca bu virüsün MSS tutulumu genel belirtilerin değişmesine sebep olacaktır. Bu tutulum COVID-19 hastalarında solunum durumunu kötüleştirebilir (Saleki ve ark., 2020). SARS-CoV-2'nin nöroinvazyonu, bazı hastalarda neden solunum yetmezliği gelişirken diğerlerinde oluşmadığını açıklamamıza olanak sunar.

Spinato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 olan hastalarda değişen koku veya tat duyusunun yaygınlığını, yoğunluğunu ve zamanlamasını değerlendirdi. İncelenen vakalarında, hastaların koku ve tat alma ile sorunlar yaşandığı tespit edildi. Ayrıca yapılan çalışmaya göre kadın hastalarda erkeklere göre tat ve koku kayıplarını daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Spinato ve ark. 2020). Japonya'da ise ilk kez menenjit ve ensefalitin COVID-19 ile ilişkisini ileri sürülmüştür. Hastaneye getirilen 24 yaşında bir erkek hastada yapılan araştırma sonucu menenjit ve ensefalitin COVID-19 kaynaklı olabileceği düşünülmüş ve MSS semptomları olan hastalar konusunda daha dikkatli olunması hekimlere önerilmiştir (Moriguchi ve ark. 2020). Wuhan'dan bir başka vaka raporunda ise COVID-19'da miyalji, ateş ve bilinç bozulması ile birlikte kendi kendini sınırlayan ensefalitin bulunabileceğini bildirmiştir(Ye ve ark. 2020).

Özellikle yoğun bir salgının ortasında, gözden kaçması muhtemel olan MSS tutulumu konusunda daha dikkatli olunmalıdır. Geriye dönüşün mümkün olacağı, fakat geç ya da hatalı tanılar sonucu ölüm ile sonuçlanan vakaların önlenmesi için nörolojik bulgular ile başvuran vakaların COVID-19 olma ihtimalleri dikkate alınmalıdır.

5-COVID-19 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUM MEKANİZMALARI

a) COVID-19 MSS'ni hematojen veya retrograd nöronal yolla tutulum sağlayabilir.

b) COVID-19 için, ACE 2'nin, SARS-CoV için tarif edilene benzer bir yol olan, virüsün nöroinvazif özelliklerinin potansiyel bir mekanizmasını düzenlediği bildirilmiştir.

c) COVID-19 virüsünün olfaktör bulbus yakınındaki cribriform plate aracılığıyla serebruma aktarılması, virüsün beyne girmesine ve sonuç olarak beyne etki etmesine neden olabilecek ek bir yol görevi görebilir (Saleki ve ark., 2020).

6. MSS TUTULUMUNUN TESPİTİ

Büyük bir salgının ortasında, COVID-19 vakalarının tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu virüse karşı henüz spesifik bir tedavi veya aşının olmaması, erken tanının öneminin artırmaktadır. Özellikle hızla yayılan bu virüs, hızlı tanı konma sonucunda izolasyon yöntemi ile kontrol alınmaya çalışılabilir. Bazı durumda tek tanı yönteminin yetersiz kalabilmekte ve vakalar belirlenememektedir. Virüsün tespitinde birçok yöntem kullanılmaktadır. MSS için ise özel belirleyici yöntemler tercih edilmektedir.

6.1. Anamnez: COVID-19 vakalarında anamnezin önemi çok büyüktür. İyi bir anamnez, özellikle hangi testin uygulanacağı, hangi orga-

na tutulum olabileceğinin tespitini sağlayacaktır. Japonya da tespit edilen ilk ensefalit vakasında, nöbet geçiren hastanın anamnezinde nörolojik bir hastalığının olmaması, yaşının genç olması ve herhangi bir kronik hastalığının bulunmaması tanı koymada çok büyük bir etken olmuştur (Moriguchi ve ark., 2020).

6.2. Moleküler Testler: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi kullanılmaktadır. PCR ile SARS-CoV-2 virüs genomunu tespit etmeye çalışılmaktadır. Bu test için numuneler nazofarenks, orofarenksten alınan sürüntü örnekleri kullanılmaktadır. Ayrıca pnömonili hastalardan ise bronkoalveolar lavaj sıvısı ile balgam örnekleri de kullanılmaktadır (Dülger ve Ekici, 2020)

MSS için belirleyici olabilmesi için ise numuneler beyin omurilik sıvısından alınmalı ve test edilmelidir. Özellikle real-time (RT)-PCR kullanılması tavsiye edilmektedir. Sadece bu testin sonucu yeterli olmayabilir. Fakat bazı vakalarda, MSS tutulum olmasına rağmen beyin omurilik sıvısında real-time (RT)-PCR negatif olduğu tespit edilmiştir (Arabi ve ark., 2015). Ayrıca rutin olarak uygulanan nazofaringeal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA tespit edilemeyebilir (Moriguchi ve ark., 2020).

6.3. Serolojik Testler: Covid-19 tanısında SARS-CoV-2 RNA'sını saptamasına yönelik yapılan bir testtir. Bu test uygulaması çok yaygın değildir. SARS-CoV-2 pozitif bireylerin iyleşme sonrasında uygulanan bu testte, iyileşen bireylerin bağışıklık kazanıp kazanmadıkları, kazanmışlar ise ne kadarının kazandığına yönelik bir bulgu bulunmamaktadır (Dülger ve Ekici, 2020). Bu test ile belirtisiz iyileşen bireylerin tespit edilmesi planlanmış fakat kesin sonuçlar elde edilemediği için yaygın kullanımı yapılmamıştır.

6.4. Radyolojik Yöntemler: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri kullanılarak, virüsün organlarda yaptığı değişimler ile kolayca COVID-19 tanısı koyulabilmektedir. Özellikle MSS tutulumların tespitinde bu yöntemler ile kolayca tanı konulabilmektedir (Moriguchi ve ark., 2020).

7. SONUÇ

Sonuç olarak, COVID-19 büyük pandemilere neden olan ve etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamış bir hastalıktır. Bu hastalığın hala bir aşısının ve tadavisinin bulunmaması, geniş pandemilere neden olması en büyük sorunlarımızdan biri olmaktadır. Özellikle pandeminin en yoğun olduğu bu dönemlerde bu virüsün ne gibi etkilere sahip olduğu tam olarak açıklanamamaktadır. SARS-CoV-2 sadece solunum yollarına etkilemediği, sinir sistemi ve iskelet sisteminde etkilediği görülmektedir. COVID-19 salgının bulunduğu bu dönemde, nörolojik belirtilerde bozulma olan hastaların kliniklere başvurmaları durumlarında daha dikkatli olunmalıdır.

Özellikle hızlı klinik kötüleşme, yüksek ölüm oranına katkıda bulunacak inme gibi durumlarda klinisyenler, SARS-CoV-2 virüs ihtimalini düşünmelidirler. Beyin omurilik sıvısının zamanında analizi ve enfeksiyonla ilişkili nörolojik komplikasyonların erken uygun yönetimi, kritik hastaların prognozunu iyileştirmenin anahtarı olabilir. Bunun sayesinde tanının yanlış konması, yanlış tedavi edilmesi ve bulaşma risklerinin önüne geçilmiş olacaklardır.

KAYNAKLAR

Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). Infection 2015; 43: 495–501.

Burks, JS, DeVald, BL, Jankovsky, L D, Gerdes JC. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. Science 1980; 209: 933–934, https://doi.org/10.1126/science.7403860.

Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses 2020; 12: 14.

Dülger D, Ekici S. Laboratory Diagnosis Methods of Today's Pandemic COVID-19. Eurasian JHS 2020; 3 (COVID-19 Special Issue):111-115.

Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis 2020; 91: 264-266.

Jingwei S. Beijing Ditan Hospital warns novel coronavirus could attack central nervous system. (2020) https://news.cgtn.com/news/2020-03-05/The-novel-coronavirus-could-attack-the-central-nervous-system-OBFZSvrn2g/index.html. (acces: 02.09.2020)

Li, Y., Li, H., Fan, R., Wen, B., Zhang, J., Cao et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. Intervirology 2016; 59: 163–169,

Mao L, Jin H, Wang M, HuY, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6):683-690

Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int. J. Infect. Dis. 2020; 94: 55–58.

Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalha F. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nervous System Complications: What Neurologist Need to Know. Acta Neurol Taiwan. 2020; 30; 29(1):24-31.

Pneumonia of unknown cause – China. World Health Organization. (2020).

Saleki K, Banazadeh M, Saghazadeh A, Rezaei N. The involvement of the central nervous system in patients with COVID-19. Rev Neurosci 2020; 26; 31(4):453-456..

Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. J. Am. Med. Asooc.2020; 26; 323(20): 2089–2090.

Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Isabelle Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? The laryngoscope 2020;1-6 (https://doi.org/10.1002/lary.28964).

World Health Organization (WHO) (a) (2020). Naming the coronavirus disease (Covid-19) and the virus that causes it. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it (Date of Access: 07.09. 2020).

World Health Organization (WHO) (b).WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int/ (Date of Access: 07.09. 2020).

Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. Brain Behav. Immun 2020; S0889-1591: 30465–30467.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia.in China, 2019. N Engl J Med 2020; 20; 382 (8):727–33.

Bölüm 41

COVİD 19 PANDEMİSİNDE TOPLUMSAL CİNSİYETE DAYALI ŞİDDET VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Yasemin AYDIN KARTAL[1]

Leyla KAYA[2]

1 Doç. Dr., Yasemin AYDIN KARTAL, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul

2 M.Sc., Leyla KAYA, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Coronavirus hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, ilk olarak Çin'in Wuhan Kentinde tanımlanan yeni bir koronavirüs suşunun oluşturduğu bir enfeksiyondur (Dünya Sağlık Örgütü[DSÖ], 2020; Royal College Of Obsetricians &Gynaecologists[RCOG], 2020). Zarflı bir RNA virüsü olan SARS CoV-2, korona virüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Hastalığın damlacık yolu ile bulaştığı saptanmış olsada son vakalarda enfekte kişilerle temasın olmadığı durumlarda da ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu gün kabul gören bilgi bulaşın hasta bireylerle temas sonucu gelişmesinin yanında asemptomatik bireylerin de solunum yollarında virüsü taşıyarak bulaşa sebep olabileceğidir (DSÖ, 2020). Virüs küresel olarak çok hızlı yayılım göstermiş ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak nitelendirilmiştir.

COVID-19 pandemisi tıbbi, psikolojik ve sosyal-ekonomik yönleriyle küresel halk sağlığına sorununa neden olan bir kriz durumudur. Hızlı yayılması ve ölümcül seyretmesi hastalığı uluslararası bir tehdit haline getirmiştir. Ülkeler, uluslararası krize dönüşen bu salgın döneminde ciddi önemler almaktadır. Pek çok ülkede, enfeksiyonun yayılmasını önlemek ve hastalığı kontrol altına almak için evde izolasyon önlemleri alınmış ve bazı ülkelerde ise sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir. Salgın kaynaklı sosyal izolasyon, ekonomik zorluklar ve işsizliğin baskısı hane içi gerilimi artırarak şiddet riski altında olan kadın ve kız çocuklarını olumsuz yönde etkileyebileceği konusunda endişeler dile getirilmiştir. Bununla birlikte salgın hastalıklar; toplumsal cinsiyet eşitsizliklerini ve savunmasızlıkları pekiştirerek kadınlara yönelik mevcut ayrımcılığı da artırmaktadır. Pandemi sürecinde sosyal ve psikolojik açıdan karmaşık bir dönem yaşayan aile üyeleri birçok risk ile ruhsal olarak karşı karşıyadır. Bu zorlu dönemde psikolojik desteğin sağlanması kaygı ve endişelerin azaltılabilmesine katkı sağlar (Mazza ve diğerleri, 2020)

Salgın dönemlerinde toplumsal yapılar da dâhil olmak üzere, kadınları ve kız çocuklarını koruyan sistemler zayıflayabileceği veya bozulabileceği için kadınları partner şiddeti riskinden korumaya yönelik özel önlemler alınmalıdır. Sağlık çalışanları toplumsal cinsiyete dayalı şiddete ilişkin hassas bilgileri ele almak için gereken beceri ve farkındalığa sahip olmalı ve sağlık hizmetlerinin sürekliliği sağlanmalıdır. Bu derlemede, Covid 19 pandemisinde değişen dinamiklere bağlı gelişen toplumsal cinsiyete dayalı şiddet ve önleme stratejileri irdelenmiştir.

Toplumsal Cinsiyet ve Toplumsal Cinsiyete Dayalı Şiddet

Erkek ve kadın kavramları sadece biyolojik bir ayrım olmayıp, toplumsal biçimde oluşmuş uzun bir tarihsel süreci kapsamaktadır. Toplum-

sal cinsiyet; belli bir toplumun kadınlar ve erkekler için uygun gördüğü roller, görev ve sorumluluklar, toplumun bireyi nasıl algıladığı ve toplumun bireyden bekletinlerini içeren yaklaşımlardır. Toplumsal cinsiyet kimliği hakkındaki anlayışlar kadınlara ve erkeklere belirli roller yükler.

Kadınlar daha duygusaldır, erkekler ağlamaz gibi kalıp yargılar (Dökmen, 2012) bireylerin duygularını nasıl yaşayacaklarını belirlerken, bu ayrım eğitim, sağlık hizmetleri ve ekonomik fırsatlar gibi bir çok alanda kadının aleyhine birçok eşitsizliğin doğmasında başrolü oynamaktadır (Dökmen, 2004).

Toplumsal cinsiyet algıları ve davranışları çocukluk döneminde başlar. Aile içi ilişkiler, rol çatışmaları ve görev dağılımları her iki cinsiyetin hayatını şekillendirir. Her toplumun kültürel ve sosyal yapısı farklı olduğu için kadın ve erkeğin rolleri de farklıdır. Aile ve kültürel kalıplar kadın ve erkeğin rollerini belirlerken toplumun cinsiyet algısı korunmaya devam eder bu da kadının statüsü önünde büyük bir engel oluşturur (Akarçay, Koçak Uyaroğlu ve Başer, 2015).

Cinsiyet eşitliği insan hakkıdır. Cinsiyet eşitliği sağlık ve ekonominin en önemli belirleyicisidir. Kısıtlayıcı cinsiyet normları bütün toplumu etkiler. Cinsiyet eşitsizlikleri küresel çapta mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Cinsiyet eşitsizliğini; ayrımcı değerler, normlar, inançlar, ve uygulamalar, farklı maruziyetler ve duyarlılıklar etkilemektedir (Shannon ve diğerleri, 2019). Toplumsal cinsiyet normları erkekler ve kadınlar arasındaki güç, fırsat, avantaj ve sağlık eşitsizliklerine sebep olur. Normlar, kadın veya erkek olmanın genellikle bilinçsiz tanımları ve beklentileridir. Belirli davranışlara uymak için rehberlik eder ve topluma baskı uygularlar. Normlar kültürlerimize, kurumlarımıza, ekonomilerimize ve varoluş şeklimize güçlü bir şekilde yerleşmiştir. Katı cinsiyet normları her iki cinsiyetin sağlık durumunu kötü etkilemektedir (Clark ve Horton, 2019). Cinsiyet eşitsizlikleri, kadın cinsiyetine yönelik dezavantajlarla yapılandırılmış güç eşitsizliklerinden kaynaklanmaktadır. Toplum içinde kabul edilebilir bir kadın ve ya erkek olmaya çalışmak kadınların, erkeklerin ve çocukların refah düzeyine zarar vermektedir (Darmstadt ve diğerleri, 2019).

Cinsiyet eşitsizliğinin sağlık üzerine etkileri fetal dönemde başlar ömür boyu devam eder. Teknolojinin getirmiş olduğu prenetal tanı testleri; , yapısal, kromozomal ve genetik anomalliklerin tanılanmasının yanında fetal cinsiyetin önceden belirlenmesine olanak sağlar. Bu testler ile ataerkil toplumlarda cinsiyet seçiminde soyun devamı için erkek fetüsün tercih edilmesi oldukça fazladır (Başar, 2017). Sahip olunacak çocukların cinsiyetinin seçilmesinin istenmesi, kadının aile ve toplum içindeki statüsünün azalmasını, erkek lehinde kız çocuklarının değerini kaybetmesini ve kadınlar karşı negatif ayrımcılığı güçlendirmektedir.

Sivil toplum hareketleri, toplumsal cinsiyet ve sağlık üzerine küresel gündemin belirlenmesi, şekillendirilmesi ve cinsiyet eşitliği sağlayan sosyal ve sağlık politikalarının savunulması için oldukça önemlidir. Toplumsal hareketler, uluslararası kadın sağlığı hareketleri, toplumsal cinsiyet eşitliğinde kazanımlar ve halk sağlığında iyileştirmeler için anahtar rol oynamıştır (Gupta ve diğerleri, 2019).

Dünya çapında cinsiyet eşitliğinin sağlanması gerektiğinin önde gelen nedenlerinden biri kadına yönelik şiddettir. Birleşmiş Milletler (BM) öncülüğünde yürürlüğe konulan "Kadınlara Karşı her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Sözleşmesi (CEDAW)" toplumsal cinsiyete dayalı eşitlik anlayışını esas almaktadır. Sözleşmede, kadınların erkeklerle eşit biçimde temel hak ve özgürlüklerden yararlanmalarını engelleyen ve cinsiyetleri nedeniyle yapılan her türlü ayrımcılık ve kısıtlamayı insan haklarının ihlali olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, kadın erkek eşitliğinin gerçekleşmesi için öncelikle kadın ve erkelerin toplum ve aile içindeki geleneksel rollerinin değişmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (CEDAW, 1992).

Kadına yönelik şiddeti doğuran etkenler temelinde toplumsal cinsiyet eşitsizliğine dayanan karmaşık bir yapı sergilemektedir. DSÖ tarafından 2013 yılında yayınlanan raporda, kadına yönelik şiddetin küresel düzeyde boyutları ortaya koyulmuştur (DSÖ, 2013). Dünya çapında, kadınların %35'i ya partnerinin veya partneri olmayan kişilerin fiziksel ve/veya cinsel şiddetine maruz kalırken, kadın cinayetlerinin %38'i ise kadınların eşi veya partneri tarafından işlendiği bildirilmektedir. Eşi veya partneri tarafından fiziksel ya da cinsel şiddete maruz kalan kadınlar birçok sağlık sorunu ile yüzyüze kalmaktadır. Bu sağlık sorunları arasında şiddete maruz kalan kadınların düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip olma oranı %16 olduğu ve şiddete maruz kalanların kalmayanlara oranla iki kat daha fazla depresyon görüldüğü ve kürtaj olduğu bildirilmiştir.

28 Avrupa Birliği üyesi ülkede, 42.000 kadınla yüzyüze gerçekleştirilen bir araştırmanın sonuçlarına göre (2014);

• Kadınların yaygın biçimde şiddet ve istismara uğradığını ancak bunların çoğu özel alanda gerçekleştiği için çok azının kayıtlara geçtiğini, dolayısıyla aile içi şiddet vakalarının sadece %14'ünün rapor edildiği,

• Her on kadından birinin 15 yaşından itibaren cinsel veya fiziksel şiddete maruz kaldığı,

• Farklı psikolojik şiddete maruz kalan kadınların eşleri tarafından fiziksel ya da cinsel şiddet yaşama durumları hiç şiddet yaşamamış kadınlara göre daha yüksek olduğu,

• Kadınların %43'nün şimdiki veya eski eşi/partneri tarafından psikolojik şiddet gördüğü bildirilmiştir (European Union Agency for Fundamental Rights[FRA], 2014).

Şiddet kadınların temel hak ve özgürlüklerini engeller aynı zamanda aile sağlığını olumsuz yönde etkiler. Kadına yönelik şiddet cezasız bırakıldığında kadınlar toplum içinde varlığını koruyamamakta ve erkeklerin kadınlar üzerindeki baskıları devam etmektedir. Kadınlara karşı şiddet cinsiyet eşitsizliklerine neden olur ve eşitsizlikleri devam ettirir (European Institute for Gender Equality[EIGE], 2017). Ayrıca, kadını destekleyen politikalara sahip ülkelerin cinsiyet eşitsizliği daha azdır. Bu sonuç ülke politikalarının cinsiyet eşitsizliğini etkilediğinin en iyi göstergesidir (Palencia ve diğerleri, 2014).

Covid 19 Pandemisinde Toplumsal Cinsiyete Dayalı Şiddet

Kadına yönelik şiddet ve kadına yönelik aile içi şiddet yalnızca kadınları olumsuz etkilemekle kalmayan, bir bütün olarak toplumu da olumsuz etkileyen çok boyutlu bir sorun olarak tanımlanmaktadır. Kadına yönelik şiddete neden olan toplumsal cinsiyet eşitsizliği temelinde çoklu ve karmaşık bir yapı sergilemektedir.

COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkisi altına alan küresel bir sağlık krizidir. Bu kriz döneminde ülkelerin sağlık sistemleri çoğunlukla salgınla ilgili hizmetlere yönelirken, bu durum diğer sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte salgın hastalıklar; toplumsal cinsiyet eşitsizliklerini pekiştirerek kadınlara ve kız çocuklarına yönelik mevcut ayrımcılığı da artırmaktadır. Bu dönemde yaşanan kayıpların yası, belirsizlik, bulaş riski nedeniyle acil olmayan durumlarda hastanelere başvuruların kısıtlanması, izolasyon, maddi zorluklar, güvende hissedememe, sosyal desteklere ulaşmada yetersizlik gibi faktörler bireylerin ruh sağlığı açısından risk oluşturmaktadır.

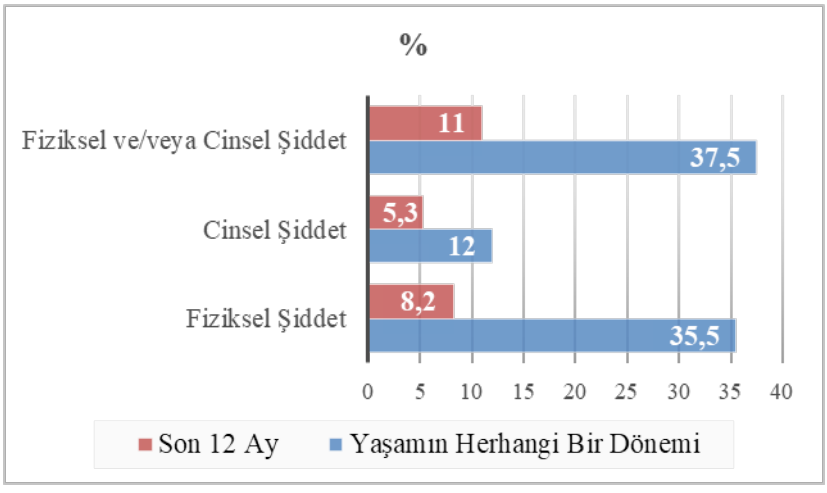
Pandemi ile birlikte sosyal izolasyon ve karantina kısıtlamaları şiddet uygulayan partner ve şiddete uğrayan/uğrama riski bulunan kadınların ve çocukların aynı mekan içinde zorunlu olarak bir arada kalmalarına neden olmakta ve bu durum ev içi şiddeti arttırmakta ancak kamusal alanda görünmez kılmaktadır. Nitekim, salgın sürecinde kadınların ve çocukların uğradığı şiddeti mülki idarelere ve kolluk kuvvetlerine duyurma ve başvurma mekanizmalarına ulaşmaları güçleşmiştir. Ayrıca, salgın sırasında koruma sistemlerinin zayıflaması, kamu hizmetlerinin aksaması kadınlara ve kız çocuklarına yönelik şiddeti artmaktadır.

Birleşmiş Milletler, pandemi döneminde aile içi şiddet yardım hatlarına başvuru ve sığınma evi talebi çağrılarının önemli düzeyde arttığını

bildirmiştir (The United Nations Entity for Gender Equality and the Empowerment of Women [UN WOMEN], 2020). Pandemi sürecinde karantina şartları altında kamu ve kolluk kuvvetlerinin müdahalesinin azaldığı durumlarda kadına yönelik yardım hatları temel hizmetler olarak kabul edilmeli ve her durumda açık tutulmalı ve ihtiyaç duyulan hizmet sağlanmalıdır.

İçişleri Bakanlığı verilerine göre; ülkemizde 2016 - 2019 yılları arasında kadın cinayetlerinin artan bir ivme sergiledği tespit edilmiştir (Taştan ve Küçüker Yıldız, 2019). Buna karşın, Türkiye'de ilk koronavirüs vakası tespit edildiği 11 Mart tarihinden önceki ve sonraki yaklaşık iki aylık dönem kıyaslandığında kadına yönelik ve aile içi şiddet vaka sayısında % 7, hayatını kaybeden kadın sayısında ise % 31 azalma görüldüğü bildirilmiştir. 2020 yılında, ilk üç ayda, 45.798 kadına şiddet vakası yaşanırken, 48 kadının ise hayatını kaybettiği, takip eden üç ayda ise 42.693 kadına şiddet vakası ve 33 kadının hayatını kaybettiği bildirilmiştir (T.C. İç İşleri Başkanlığı, 2020). Bu sonuçlar her ne kadar pandemi döneminde kadına yönelik şiddet olaylarının azaldığını göstersede, bu süreçte kadınların etkin başvuru mekanizmalarını kullanamadıklarını da düşündürmektedir.

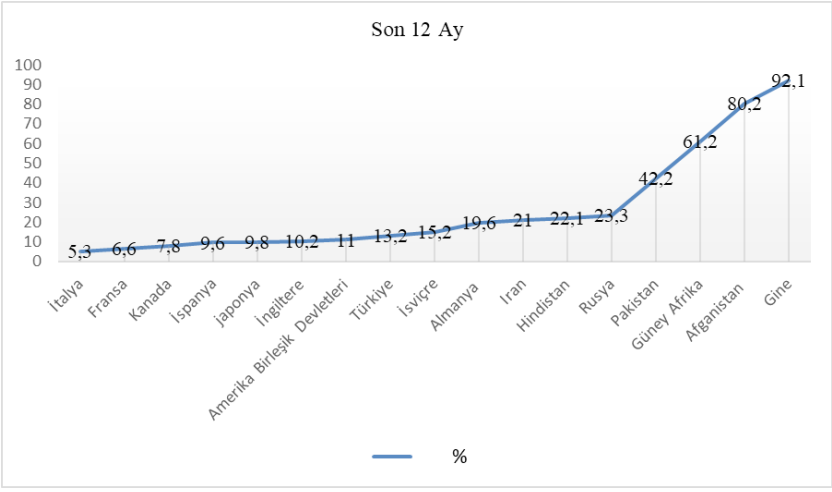
Ülkemizde Aile ve Sosyal Politakalar Bakanlığı tarafından 2014 yılında yapılan "Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması" sonuçlarına göre kadınların yüzde 36'sı fiziksel şiddete, yüzde 12'si ise cinsel şiddete maruz kaldığı belirlenmiştir (Şekil 1). Bu araştırma sonuçları; şiddetin boyutunun kadının temel özelliklerine bazı farklılıklar göstermekle beraber tüm kesimlerde yaşanan bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır (T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2014).



Şekil 1. Fiziksel ve/veya cinsel şiddet yaygınlığı (T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2014)

Kadına yönelik şiddet son yıllarda genişleyen ve derinleşen bir sorun olarak dünya genelinde önemini korumaktadır. Ülkemizden farklı olarak, Fransa'da aile içi şiddet vakaları mart ayından bu yana yüzde 30, Arjantin'de aile içi şiddet vakalarına yönelik acil çağrılar yüzde 25, Kıbrıs ve Singapur'daki yardım hatları çağrılarında sırasıyla yüzde 30 ve yüzde 33 artış kaydetmiştir. Kanada, Almanya, İspanya, Birleşik Krallık ve ABD'de, hükümet yetkilileri, aile içi şiddet, acil barınma talebinin arttığını belirtmişlerdir (UN WOMEN, 2020).

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü verilerine göre son bir yılda kadına yönelik şiddet yaygınlığının belirgin düzeyde arttığı bildirilmektedir (Organisation For Economic Co-Operation and Development [OECD], 2019), (Şekil 2).



Şekil 2. Kadına yönelik şiddettin ülkelere göre dağılımı (Organisation For Economic Co-Operation and Development, 2019).

Kadının temel insan hakkının ihalali olan kadına karşı şiddet/aile içi şiddet ve bunun göstergerilen tahammül, kadının ailede ve toplumda güçlenmesinin önünde engel oluşturmakta, kadının ve ailenin sağlığını olumsuz etkilemektedir (Taşkın, 2016). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 araştırmasına göre kadınların %13.3'ü, aşağıda belirtilen durumlardan en az birinin kadının eşi tarafından şiddet görmesi için haklı bir neden olarak görmektedir (TNSA, 2013).

- Kadının eşinden habersiz evden dışarı çıkması (%4,4)
- Kadının eşine karşılık vermesi (%6,2)

▪ Çocukların bakımı ihmal etmesi (%8,8)

▪ Cinsel ilşkiye reddetme (%2,5) bu gibi durumlarda eşin kadına şiddet uygulamasını haklı bulma eğilimindedirler.

Şiddet algısı toplumlara ve kültürlere göre değişkenlik göstermekle birlikte, kadınların şiddeti kabullenme ve algılamamaları; şiddeti görmezden gelme, minimalize etme ve aile yaşantısının doğal sonucu olarak görme gibi çeşitli faktörler sonucu ortaya çıkar. Ayrıca şiddeti meşru olarak gören kadınlarda eğitim seviyesinin düşük olması diğer bir önemli faktördür. Kadınların şiddet algılarını değiştirmek, etkileyen faktörleri iyileştirmek, eğitim düzeylerinin artırmak ve buna göre düzenlemeler yapmakla mümkündür (Bedir ve diğerleri, 2017).

Kadınlara ve kız çocuklarına yönelik şiddetin küresel maliyetinin, 1,5 trilyon ABD doları olduğu tahmin edilmektedir. COVID-19 yalnızca ekonomik krizin etkilerini arttırmakla kalmayacak, aynı zamanda dünyadaki ekonomik toparlanmayı yavaşlatacaktır. COVID-19 pandemisi işletmelerin ve endüstrilerin yaygın olarak kapatılmasına neden olup ülke ekonomilerini olumsuz etkilemiştir. Bu durum savunmasız olan kesimler üzerinde mali baskı oluşturmaktadır. Kadınlar güvencesi olmayan düşük ücretler ile çalışmakta ve ekonomik krizlerde daha az korunmaktadır. COVID-19 sonrası, çevrimiçi platformların kullanımı artması sonucu çocuk istismarı, takip, zorbalık, cinsel taciz ve cinsel trol gibi çeşitli çevrimiçi şiddet türleri de beraberinde artış göstermiştir (UN WOMEN, 2020).

Kadına karşı şiddet/aile içi şiddetin önlenmesi kadar, şidet mağduru kadınların ruhsal, fiziksel, sosyal açıdan sağlıklarını korumak ve geliştirmek, ekonomik olarak desteklemek de büyük önem taşımaktadır. Oysa literatürde yapılan çalışmalar kadına yönelik şiddeti ve nedenleri tanımlamaya yöneliktir (Alper, Ergin, Selimoğlu ve Bilgel, 2005; Efe ve Ayaz, 2010; Tanrıverdi ve Şıpkın, 2008; Kocacık ve Doğan, 2006; Tokuç, Ekuklu ve Avcioğlu, 2010; Yıldızhan, Adalı ve Kolusarı, 2009). Kadınların güçlendirilmesi, yeniden topluma kazandırılması, şiddetin neden olduğu olumsuzluklarla baş etme yöntemlerinin geliştirilmesi, tedavi, rehabilitasyon ve güvenlik planlarının oluşturulması gerekmektedir.

Ancak, ülkemizde kadına yönelik şiddetle ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu şiddeti ve nedenlerini tanımlamaya yöneliktir. Oysa şiddet gören kadınların şiddetin olumsuz etkileriyle baş edebilmeleri için güçlendirilmesi, şiddet konusundaki farkındalıklarının artırılması ve benlik saygılarının yükseltilmesi gerekmektedir.

Karantinanın ortaya çıkmasından sonra yüksek hızlı internet, yardım hatları, acil durum barınakları, telefon ve uzaktan danışmanlık hizmetlerinin aktif kullanılabilmesi için fon kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Aile içi şiddet eylemlerinin önlenmesini amaçlayan tarama araçlarını,

hem kadınlar hem de erkekler üzerinde doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve eğitimli multidisipliner personel tarafından etkili müdahalelerin yapılabilmesi önemlidir (Mazza ve diğerleri, 2020).

Covid 19 Pandemisinde Toplumsal Cinsiyete Dayalı Şiddete Yönelik Önlem, Müdahale Koruma Stratejileri

Salgın kaynaklı belirsizlik, sosyal izolasyon, ekonomik zorluklar ve işsizliğin baskısı hane içinde gerginlik ve çatışmalara yol açarak kadın ve kız çocuklarına şiddet ihtimalini artırmaktadır. Pandemi sürecinde izolasyon önlemleri kapsamında "Evde kal" kuralı, herkesin evi güvenli olmadığından ilişki şiddetini büyük ölçüde etkileyebilir. COVID-19'un risk dinamiklerini değiştirmesi nedeniyle, kadınları ve kız çocuklarını eş ve partner şiddeti riskinden korumaya yönelik özel önlemler alınmalıdır. Bu önlemler arasında;

• Sağlık hizmetlerinin sürekliliğinin sağlanması için, sağlık hizmeti önündeki engeller ortadan kaldırılmalıdır.

• Şiddete maruz kalan veya maruz kalma riski bulunan kadınlar ve kız çocuklarının sağlık, kolluk ve psikososyal destek hizmetleri de dâhil olmak üzere tüm hizmetlere ulaşabilmeleri sağlanmalıdır.

• Hükümetlerin salgın sürecinde toplumsal cinsiyete dayalı şiddet ile mücadele kapsamında sosyal koruma mekanizmaları oluşturmasının yanında kadınları güvensiz ortamlardan korumak gibi hayati rolleri de bulunmaktadır. Ayrıca kadınların ve kız çocuklarının haklarının korunması ve savunulması önceliklendirilmelidir.

• Pandemi döneminde kadınlar sosyal ve ekonomik açıdan güçlendirilmelidir.

• Şiddete uğrayanlar/uğrama riski bulunan kadın ve kız çocukları için sosyal desteğin genişletilmesi, telefona veya internete erişimi olmayan kadınlara ulaşmak için teknoloji tabanlı çözümler kullanılarak yardım hatları oluşturulmalıdır.

• Kadınların şiddet gördüklerini ve zor durumda olduklarını karşısındaki insana sözsüz bir şekilde dile getirebilecekleri 4 parmak hareketi vb. vücut hareketleri belirlenmeli ve tüm kadınlara bu konuda farkındalık kazandırılmalı ve yaygınlaştırılmalıdır.

• Salgın koşullarında kadınlar şiddet uygulayanla aynı evde olduğu için yardım hatlarını aramada ve bu hizmetlere ulaşmada güçlük yaşayabilmektedirler. Hükümetler bu durumu göz önünde bulundurarak kadınların anahtar kelimeler ile belirli kurumlara başvurduğunda yardım talep ettiğini ve zor durumda olduğunu gösteren kadına yönelik şiddeti önceleyecek yaratacı çözümler/uygulamalar geliştirmelidir. Bu bilgiler kadınların kolayca ulaşacağı şekilde yaygınlaştırılmalıdır. Örneğin; Fransa'da

hükümet ile eczanelerin birlikte yürüttükleri kampanya kapsamında kadın eczaneye gidip "maske 19" isteyince eczacı bunun bir yardım çağrısı olduğunun farkında olup doğrudan yardım hattını aramaktadır.

• Ortak kullanılan şiddet başvuru hatlarının pandemi nedeniyle meşgul olabileceği dikkate alınarak kadına yönelik şiddet için özel hatlar oluşturulmalıdır.

• Şiddete maruz kalan ya da şiddete maruz kalma riski bulunan kişilerin başvurabileceği Şiddet Önleme ve İzleme Merkezleri (ŞÖNİM) yaygınlaştırılmalıdır.

• Kadınlarla, Kadın Acil Destek İhbar Sistemi (KADES) uygulamasını telefonularına indirerek gerektiğinde “yardım iste” butonuna basarak en yakın polis merkezine ihbarda bulunabileceği bilgisi paylaşılmalı ve bu farkındalık yaygınlaştırılmalıdır.

• Şiddete maruz kalan kadınların sorun çözme becerilerinin geliştirilmesi, güçlü yönlerini tanıyabilmeleri ve kendi yaşamlarında kontrol sahibi olmalarını sağlayarak güçlendirilmelidirler.

• Aile içi şiddetle mücadele konusunda yerel yönetimlere, mahkemelere, devlet kurumlarına önemli sorumluluklar düşmektedir. Özellikle caydırıcı cezalar verilmesi, kolluk görevlilerinin farkındalığını artırmak ve eğitmek devletin sorumlulukları arasında yer almalıdır.

• Toplumsal cinsiyete dayalı şiddet vakalarını yönlendirme yolları, pandemi sürecindeki dinamikleri göz önünde bulundurarak güncellenmelidir.

• Salgına yönelik tedbirler ve müdahalesine ilişkin karar alma sürecine kadınlar dâhil edilmelidir (Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu [UNFPA], 2020; Halk Sağlığı Uzmanları Derneği [HAUSDER], 2020).

Sonuç

Kadına yönelik şiddet coğrafi sınır, ekonomik gelişmişlik, eğitim düzeyine bakılmaksızın tün dünyada görülen evrensel bir sorundur. Bu nedenle kadına yönelik şiddetle mücadele çok yönlü, kararlı ve bütüncül bir yaklaşımı gerektirir. Pandemi ile birlikte bu mücadele zorlaşmakta ve değişen dinamiklere göre önemli yasal düzenlemeler gerekmektedir. Ayrıca, COVID-19 salgınına yönelik tedbirlerin toplumsal cinsiyet eşitsizliklerini sürdürmediğinden emin olunmalıdır.

KAYNAKLAR

Akarçay, D., Koçak Uyaroğlu, A., ve Başer D. (2015). Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Toplumsal Cinsiyet Kavramının Sağlık Üzerine Etkilerine İlişkin Görüşleri. Gülseren Ağrıdağ (Ed.),*Türkiye'de ve Dünyada Kadın Araştırmaları* içinde (s. 112-116). Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi.

Alper, Z., Ergin, N., Selimoğlu, K., ve Bilgel, N. (2005). Domestic violence: A study among a group of Turkish women. *The European Journal of General Practice*, *11*(2), 48-54. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392776

Başar, F. (2017). Toplumsal cinsiyet eşitsizliği: Kadın sağlığına etkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (3), 131-137. Erişim adresi: http://194.27.234.108/xmlui/bitstream/handle/20.500.12438/2094/basar_fatma_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Bedir, N., Ekerbiçer, H. Ç., Baran İnci, M., Köse, E., Ulaş Karatepe, T., ve Demirbaş, M. (2017). Sakarya'da yaşayan bir grup kadının şiddet algı durumları ve bunu etkileyen faktörler. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(4), 188-196. https://doi.org/10.31832/smj.363175

Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (UNFPA). (2020). Toplumsal cinsiyet eşitliği ve toplumsal cinsiyete dayalı şiddet (TCDŞ) ile koronavirüs hastalığına (COVID-19) yönelik önlem, koruma ve müdahale. Erişim Tarihi 03.06.2020, https://turkey.unfpa.org/sites/default/files/pubpdf/T%C3%9CRK%C3%87E_VERS%C4%B0YON_COVID19_Preparedness_and_Response_UNFPA_Interim_Technical_Briefs_Gender_Equality_and_GBV_23_March_2020.pdf.

CEDAW 19 Sayılı Tavsiye Kararı, (1992). Erişim Tarihi 05.02.2020, http://kadininstatusu.aile.gov.tr/kaynak/ulusarasi-belgelerkuruluslar/uluslararasi-belgeler.

Clark, J., Horton, R. (2019). A coming of age for gender in global health. *The Lancet*, *393*(10189), 2367-2369. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30648-8

Darmstadt, G. L., Heise, L., Gupta, G. R., Henry, S., Cislaghi, B., Greene, M. E, ...ve Levy, J. K. (2019). Why now for a Series on gender equality, norms, and health?. *The Lancet*, *393*(10189), 2374-2377. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30985-7

Dökmen, Ü. (2012). Sanatta ve Günlük Yaşamda İletişim Çatışmaları ve Empati. İstanbul: Remzi Kitabevi.

Dökmen, Z. Y. (2004). Toplumsal Cinsiyet Sosyal Psikolojik Açıklamalar. Ankara: Sistem Yayıncılık.

Dünya Sağlık Örgütü. (2013). Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and

non-partner sexualviolence. Erişim Tarihi 21.01.2020, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85241/1/WHO_RHR_HRP_13.06_eng.pdf?ua=1.

Dünya Sağlık Örgütü. (2020). Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-22. 11 February 2020. Erişim Tarihi 29.04.2020, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.

Efe, S. Y., ve Ayaz, S. (2010). Domestic violence against women and women's opinions related to domestic violence. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(1):23-29. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/287004482_Domestic_violence_against_women_and_women's_opinions_related_to_domestic_violence

European Institute for Gender Equality. (2017) Gender Equality Index 2017. Violence against women: the most brutal manifestation of gender inequality. Erişim Tarihi 23.07.2020, https://eige.europa.eu/publications/gender-equality-index-2017-violence-against-women

European Union Agency for Fundamental Rights. (2014). Erişim Tarihi 05.09.2020 http://fra.europa.eu/sites/default/files/fra-2014-vaw-survey-main-results-apr14_en.pdf.

Gupta, G. R., Oomman, N., Grown, C., Conn, K., Hawkes, S., Shawar, Y. R., ... ve Heise, L. (2019). Gender equality and gender norms: framing the opportunities for health. *The Lancet*, *393*(10190), 2550-2562. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30651-8

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. (2020). Toplumsal Cinsiyet Perspektifinden COVID-19 Enfeksiyonu İle İlgili Mücadelede Dikkate Alınması Gerekenlerle İlgili Bilgi Notu. Erişim Tarihi 02.06.2020, https://korona.hasuder.org.tr/wp-content/uploads/Hasudere-go%CC%88nderilen-bilgi-notu_-Toplumsal-cinsiyet bag%CC%86lam%C4%B1nda-Corona.pdf.

Kocacık, F., ve Doğan, O. (2006). Domestic violence against women in Sivas, Turkey: Survey study. *Croatian medical journal*, *47*(5), 742-749. Erişim adresi: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2080475/

Mazza, M., Marano, G., Lai, C., Janiri, L., ve Sani, G. (2020). Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Research* 289, (2020), 113046. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113046

Organisation For Economic Co-Operation and Development. (2019). Erişim Tarihi: 01.09.2020. Erişim adresi: https://data.oecd.org/inequality/violence-against-women.htm

Palencia, L., Malmusi, D., Moortel, D. D. Artazcoz, L., Backhans, M., Vanroelen C., Borrell, C. (2014). The influence of gender equality policies on gender inequalities in health in Europe. *Social science & medicine*, *117*, 25-33.

Royal College Of Obsetricians &Gynaecologists . (2020). Coronavirus (COVID-19) Infection and Pregnancy. Erişim Tarihi 02.05.2020, https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy.

Shannon, G., Jansen, M., Williams, K., Cáceres, C., Motta, A., Odhiambo., ... ve Mannell, J. (2019). Gender equality in science, medicine, and global health: Where are we at and why does it matter? *The Lancet, 393*(10171), 560–569.

Tanrıverdi, G., ve Şıpkın, S. (2008). Çanakkale'de sağlık ocaklarına başvuran kadınların eğitim durumunun şiddet görme düzeyine etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 13(3):183-7. Erişim adresi: http://www.firattipdergisi. com/pdf/pdf_FTD_496.pdf

Taşkın, L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. (2016) 13. Baskı. Reaksiyon Maatbacılık, Akademisyen Tıp kıtabevi. ; 33-34.

Taştan, C., ve Küçüker Yıldız, A. (2019). Dünyada ve Türkiye'de Kadın Cinayetleri 2016-2017-2018 Veri Analizleri ve İstatistikler. Erişim Tarihi 01.09.2020, http://www.pa.edu.tr/Upload/editor/files/Kadin_Cinayetleri_Rapor.pdf.

T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. (2015). Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması. (2015). Ankara: Elma Teknik Basım Matbaası. Erişim adresi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/KKSA-TRAnaRaporKitap26Mart.pdf.

T.C. İç İşleri Bakanlığı. (2020). Erişim Tarihi 10.08.2020, https://www.icisleri.gov.tr/aile-ici-ve-kadina-yonelik-siddet-olaylarina-iliskin-alinan-tedbirler-sonuc-verdi

The United Nations Entity for Gender Equality and the Empowerment of Women. (2020). COVID-19 and Ending Violence Against Women and Girls. Erişim Tarihi23.07.2020,https://www.unwomen.org//media/headquarters/attachments/sections/library/publications/2020/ssue-brief-covid-19-and-ending-violence-against-women-and-girls-en.pdf?la=en&vs=5006

Tokuç, B., Ekuklu, G., ve Avcioğlu, S. (2010). Domestic violence against married women in Edirne. *Journal of Interpersonal Violence*, *25*(5), 832-847. doi: 10.1177/0886260509336960.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. (2013). Erişim adresi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf

Yildizhan, R., Adali, E., Kolusari, A., Kurdoglu, M., Yildizhan, B., ve Sahin, G. (2009). Domestic violence against infertile women in a Turkish setting. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *104*(2), 110-112. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.10.007

Bölüm 42

EBE LİDERLİĞİNDE KALİTELİ BAKIMIN KALBİ: İLETİŞİM

Nurdan KAYA[1]
Büşra CESUR[2]

1 Öğretim Görevlisi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
2 Doçent Doktor Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

İletişime Giriş

İnsan yaşamında önemli bir yere sahip olan iletişim; "davranış değişikliği oluşturmak üzere düşünce, bilgi, duygu, tutum ve becerilerin paylaşılması" olarak tanımlanmaktadır (Özvarış, 2015). İnsan biyolojik, psikolojik, sosyal ve spritüel bir varlıktır. İnsanın sahip olduğu sosyal niteliği, onu çevresiyle sürekli etkileşim halinde olmaya zorlamakta, bu etkileşim ise insanın iletişime olan gereksinimini ortaya koymaktadır. Çünkü insanlar arası duygu ve düşünce paylaşımı iletişim unsurları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Bulduklu & Koçak, 2010). İletişim, aynı zamanda bilgi üretme, aktarma ve anlamlandırma sürecidir. Bu nedenle insan yalnız ya da sessizken bile iletişim halindedir, hem beden diliyle çevreye mesaj gönderir, hem de kendisiyle iletişim kurarak duygu ve düşüncelerini değerlendirir ve geribildirimde bulunur (Ünal, 2013).

İletişim karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Bu sürecin ilk öğesi gönderen (kaynak) olup sırayla, mesaj, kanal, alıcı, (hedef) ve geribildirim bu sürecin diğer öğelerini oluşturmaktadır. Bu öğeleri kısaca tanımlamak gerekir ise; iletişimi başlatan kişiye "kaynak", kaynak tarafından üretilen ve alıcı tarafından tepki oluşturan uyarana "mesaj", kaynaktan üretilen mesajın gönderildiği kişiye "alıcı", kaynak ve alıcı arasındaki bağa "kanal" ve alıcının mesaja verdiği tepkiye "geribildirim" denilmektedir (Özvarış, 2015; Ünal, 2013). İletişim, etkileşimde bulunulan kişi veya kişilere göre beş düzeyde meydana gelmektedir. Bu düzeyler; öz iletişim, kişilerarası iletişim, grup içi iletişim, örgütsel iletişim ve kitle iletişimdir (Ünal, 2013).

İletişimde sözlü ve sözsüz olmak üzere iki tür yöntem vardır. *Sözlü İletişim;* Sözlü iletişim, konuşma ve yazı dilini içerir. Sözlü iletişimin en önemli özelliği kelimelere dayalı olmasıdır ve bu nedenle büyük ölçüde bilinçlidir. Kelimeler, bireyin kültürüne, yaşına, sosyoekonomik ve eğitim düzeyine göre değişir. Sözlü iletişim birçok yönden avantajlıdır. Sözlü iletişimde kaynak ve alıcı arasında soru alış verişi olabilir, böylelikle verilen mesajların anlaşılırlığı kontrol edilir. *Sözsüz İletişim;* Sözsüz iletişim, beden dili (postür, baş ve yüz hareketleri, göz teması, kol ve bacak hareketleri), genel görünüm, ses, kişiler arası mesafe (mahrem alan, kişisel alan, sosyal alan, toplumsal alan) ve oturuş düzenini içerir. Sözsüz iletişim, sözlü iletişimde söylenenleri ya destekleyebilir ya da yalanlayabilir. Sözsüz iletişimin en önemli özelliği söylenenden çok hissedilendir, bu nedenle de sözlü iletişim kadar bilinçli değildir (Bulduklu & Koçak, 2010; Ünal, 2013).

Etkili İletişim ve İletişimdeki engeller

Başkalarıyla olumlu etkileşim içinde olmak ve kurulan ilişkileri sürdürmek, etkili iletişim becerilerini kullanmakla olmaktadır. Etkili iletişim kurabilmek için, duyguların, ihtiyaçların ve kişisel görüşlerin sözlü

veya sözsüz ifade edilmesi gerekmektedir (Khadivzadeh et al., 2015). Etkili, kaliteli ve sağlıklı bir iletişim sosyal psikologlara göre bir ütopyadır. İletişimi engelleyen çok sayıda faktörler vardır. Bu faktörlerin en aza indirilmesi iletişimin etkili ve kaliteli olmasını sağalacaktır. İletişimde engeller; fiziksel-teknik, psikolojik-sosyal ve örgütsel engeller olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Elgünler & Fener, 2011).

Fiziksel-Teknik Engeller; Verilen mesajlardaki belirsizlikler, uygun olmayan kanal ve aracın seçilmesi, gürültülü ortam ve dil sorunlarıdır. *Psikolojik-Sosyal Engeller;* iletişim amacının belirsizliği, önyargı, görüş farklılığı, algılama farklılığı, tutum ve davranışlar, sosyo-kültürel farklar ve bilgi eksikliğidir. *Örgütsel Engeller;* Örgüt büyüklüğü ve fiziksel yapısı, geri besleme yetkisizliği, aşırı bilgi yüklemesi, statü farklılığı, yönetim tarzı, hiyerarşi, rol ilişkileri ve zaman baskısıdır (Elgünler & Fener, 2011).

Etkili iletişimi engelleyen, anlama ve dinleme ile ilgili yaygın olarak altı problem vardır. Bu altı problem şunlardır:

1. Farklı anlama sahip kelimelerin, belirsiz anlamlarının kullanılması.

2. Kodlanmış mesajlar nedeniyle anlamakta başarısızlık

3. Başka konularda verilen mesajları anlamakta başarısızlık.

4. Dikkatin dağılması ve mesajın duyulmaması.

5. Mesajın algı veya diğer filtreler tarafından bozulması nedeniyle anlaşılmaması.

6. Konuşma esnasında duyguların kullanılmaması (Deane-Gray, 2014).

İletişimin Ebelik Mesleğinde Önemi ve Kullanımı

Sağlık personelleri ve bakım verilen bireyler arasında ki iletişim, bakım verilen bireylerin istenilen sağlık hedeflerine ulaşmasında önemli bir yere sahiptir. İyi bir iletişim, sağlık profesyonelleri ile hasta arasındaki ilişkinin temelini oluşturur. Başka bir deyişle iletişim, sağlık bakımının kalbidir (Alimoradi et al., 2013). Sağlık personeli, "bireylere ve topluluklara, sağlıkla ilgili gereksinimlerini karşılayabilecek istendik davranışları kazandırabilmek için eğitici rolleri gereği sağlık eğitimi vermektedirler. Sağlık eğitiminin kalitesi etkili iletişim ile doğru orantılıdır (Özvarış, 2015). Ülkemizde temel sağlık hizmetlerinde çalışan her on ebeden yedisi her zaman sağlık eğitimi vermektedir (Aydın-Avcı et al., 2012). Etkili iletişim, yüksek kalitede ebelik bakımı ve iyi takım çalışması için önemli bir bileşendir (Beadle & Townend, 2015). Ebeler ve bakım verilen bireyler arasındaki kaliteli iletişim, bakım alan bireylerin ihtiyaçlarını anlamayı sağlayarak, bakım memnuniyetini artırmaktadır (Katebi et al., 2016;

Khadivzadeh et al., 2015). Bu etkili iletişim sayesinde bir yandan bakım verilen bireylerin anksiyete düzeyleri azalmakta, kendilerini rahat hissetmekte (Kozhimannil et al., 2015) bir yandan kendi sağlıklarını korumaya, geliştirmeye ve sürdürmeye yönelik davranış kazanmaktadırlar (Murphy & King, 2013).

İyi bir ebe çeşitli niteliklere sahip olmalıdır. Bu nitelikler arasında; teorik bilgi, mesleki yetkinlikler, kişisel nitelikler, iletişim becerileri ve ahlak/etik değerler yer almaktadır (Borrelli, 2014). En genel tanımıyla ebe; "özelde anne, çocuk ve aile sağlığının genelde toplum sağlığının korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesinin her boyutunda sağlık eğitimi veren, meslekler arası iş birliği içinde primer rol ve sorumluluğa sahip profesyonel bir kişidir". Ulusal (SB) ve uluslararası kuruluşların (WHO, ICM) ebe tanımlarının odağında iletişimin önemi vurgulanmaktadır. Ebelik yeterlilikleri arasında, soyut kavramlara sahip kişisel yeterlilikler önemli bir yer tutmaktadır. Bu yeterlilikler arasında iletişim becerileri (konuşma ve dinleme), destekleyici kişilerarası ilişkileri güçlendirme yeteneği, çeşitli kültürlere ve geleneklere saygı gösterme becerisi ve topluluklar, aileler ve bireylerle hassas bir şekilde iletişim kurma istekliliği yer almaktadır (WHO, 2011). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ebelerin tescil öncesi sahip olması gereken yeterlilikler arasında ilk sırada güvenli bir uygulayıcı olmak; daha sonra doğru tutuma sahip olmak ve son olarak etkili bir iletişimci olmak, yer almaktadır (Butler et al., 2008).

Günümüzde ebelik bakım uygulamalarında vurgulanan iletişim becerileri meslek eğitimi esnasında kazandırılmalıdır. Ülkemizde Ebelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programında (EUÇEP) ebelik yeterlilikleri 11 temel alanda incelenmektedir (Tablo 1). Ebelerin bu alanların her birinde yeterli olabilmesi için, etkili iletişim becerilerini kazanması gerekmektedir.

Tablo 1. EUÇEP-2016 Yeterlikler Listesi

Yeterlik 1: Ebeler kadın, yenidoğan, çocuk ve ailelere kaliteli, kültürel farklılıklara duyarlı hizmet sunabilmek için obstetri, jinekoloji, neonatoloji, sosyal bilimler, halk sağlığı ve etik konularında gerekli bilgi ve beceriye sahiptir.
Yeterlik 2: ebeler topluma; sağlıklı aile yaşamı, planlı gebelikler ve pozitif (olumlu) ebeveynliği desteklemek için kültüre duyarlı ve kaliteli sağlık eğitimi ve hizmetleri sunar.
Yeterlik 3: Ebeler, gebelik döneminde sağlığın korunması, sürdürülmesi ve geliştirilmesi için düzenli izlem ve takip yapar. Risklerin erken tanılanması, tedavinin sürdürülmesi ve risk durumunda gebelerin sevkini de içeren kaliteli doğum öncesi bakım hizmeti sunar.
Yeterlik 4: Ebeler travay ve doğumda (doğum sırasında) kültüre duyarlı kaliteli hizmet sunar, hijyenik koşullarda güvenli ortam sağlar. Kendi sorumluluğunda doğum yaptırır, acil ve riskli durumlarda uygun yaklaşımda bulunur.
Yeterlik 5: Ebeler, kapsamlı ve kaliteli postpartum bakım sunar. Kadın ve ailesi için kültürel farklılıklara duyarlı yaklaşım içinde postpartum döneme adaptasyonu sağlar.

Yeterlik 6: Ebeler doğum sonrası sağlıklı bebekler için nitelikli, yenidoğan bakımı verebilecek gerekli bilgi ve beceriye sahiptir.
Yeterlik 7: Ebeler, gebeliğin sonlandırılması ya da kaybı durumunda ulusal protokollere uygun biçimde bireyselleştirilmiş, kültürel farklılıklara duyarlı hizmet sağlar.
Yeterlik 8: Ebeler, alanlarıyla ilgili sürekli eğitim faaliyetlerini mezuniyet öncesi ve sonrası sürdürür.
Yeterlik 9: Ebeler, alanlarıyla ilgili konulardaki araştırmalara katılır, projelerde görev alır ve kanıta dayalı araştırma sonuçlarının hayata geçmesi için çalışır.
Yeterlik 10: Ebeler hizmet verdikleri alanlarda kadına ve aileye danışmanlık yapar.
Yeterlik 11: Ebeler, kadınlarla birlikte oldukları her alanda organizasyon yapabilir.

Kaynak: Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK). Mezuniyet Öncesi Ebelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (EUÇEP), 2016.

Ebelerin İletişim Becerileri

Ebelik mesleği, insan ilişkilerinin yoğun yaşandığı, uygulamaları sırasında bakım verilen bireyler ve sağlık ekibi ile iletişim halinde olunan bir meslektir. Ebeler gerek lisans eğitimi sırasında gerekse mezuniyet sonrası eğitimler ile iletişim becerilerini geliştirmektedir (Erci et al., 2017; Ertekin Pınar et al., 2017; Škodová, 2016). İletişim becerileri iyi olan öğrencilerin, akademik başarıları artmakta (Bingol & Demir, 2011), klinik uygulamalarında daha etkin olmakta (Shafakhah et al., 2015) ve yaşamlarını daha iyi yönetmektedir (Özdemir & Kaya, 2013). İletişim becerileri iyi olan ebeler ise, bakım verdiği bireyler ile daha iyi ilişki kurmakta bu durum bakım memnuniyetine yansımaktadır (Erci et al., 2017). Dahası iletişim becerileri iyi olan ebelerin, özellikle özgüven, benlik bilinci, öznel yetkinlik duyguları ve ekip içindeki iletişim düzeyleri de yüksektir (Škodová, 2016).

Ebelerin iletişim becerilerini etkileyen çok sayıda faktör vardır. Avcı ve ark. (2012)'nın birinci basamakta çalışan ebeler ile yaptığı çalışmada, her zaman sağlık eğitimi veren ve iletişim ile ilgili bilgi alan ebelerin, iletişim becerileri daha yüksektir. Alimoradi ve ark. (2013)'nın, hastanede çalışan ebelerin iletişim becerilerini etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada, ebelerin yaşı, mesleki deneyim süreleri, eğitim durumları, gelir memnuniyetleri ve bakım verdikleri hasta sayıları, onların sözlü ve sözsüz iletişim becerilerini etkilemediği saptanmıştır. Fakat bekâr ebelerin sözsüz iletişim becerilerini evlilere göre daha iyi kullandıkları belirlenmiştir. Doğum hizmetlerinde çalışan ebeler ile yapılan başka bir çalışmada, iletişim becerileri ile yaş, medeni durum, iş deneyimi, mesleki ilgi, işyeri memnuniyeti, doğum deneyimi veya yaşam doyumu gibi demografik değişkenler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (Khadivzadeh et al., 2015). Erci ve ark. (2017)'nın aile sağlığı merkezinde

çalışan ebe ve hemşireler ile yaptığı çalışmada, çalışanların yaş ve çalışma yılı arttıkça iletişim becerilerinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca çalışmada hemşirelere oranla ebelerin iletişim becerileri daha yüksektir.

Ebelerin iletişim becerilerini etkileyen önemli bir öz-yeterlilik ise eleştirel düşünme becerisidir. Ebelik uygulamasında eleştirel düşünmenin uygulanması klinik karar verme, tanı, klinik yargı ve problem çözme ile ilişkilidir (WHO, 2011). Ebelerin eleştirel düşünme (Atay et al., 2009; Aydın et al., 2013) ve problem çözme (Kantek et al., 2010) becerilerinin lisans eğitimi sırasında geliştirilmesi önemli ve önceliklidir. Ülkemizde ebelik öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeyleri büyük oranda düşük (Atay et al., 2009; Aydın et al., 2013) ve orta düzeydedir (Yildirim et al., 2014). Kantek ve ark. (2010)'nın ebelik ve hemşirelik öğrencileri ile yaptığı çalışmada, iki öğrenci grubu arasında anlamlı bir fark olmayıp, öğrencilerin eleştirel düşünme becerileri düşük, problem çözme becerileri orta düzeydedir. Ebeler son 10 yılda hızla değişen bir topluma hizmet etmekte ve bu değişim karşısında çok sayıda zorluklarla bahşetmek zorundadır. Bu zorlukların üstesinden gelecek, daha doğru ve savunabilir kararların alınmasına eleştirel düşünme becerileri yardım edecektir (Mong-Chue, 2000). Ülkemizde yapılan bir çalışmada atılganlık düzeyleri daha iyi olan ebelerin problem çözme becerileri de daha iyidir (Yurtsal & Özdemir, 2015). Tek başına mezuniyet öncesi problem çözme ve iletişim becerilerinin geliştirilmesi yetersizdir, bu becerilerin klinik deneyim ile pekiştirilmesi gerekmektedir (Younger, 2013).

Ebelerin Empatik İletişim Becerilerini Kullanma Düzeyi

Kişilerarası iletişimin sürdürülmesinde önemli bir iletişim becerisi de empatidir. Empati; kişinin kendini karşıdaki kişinin yerine koyarak, onun duygu ve düşüncelerini anlamasıdır (Deane-Gray, 2014). İletişim sürecinde empatik becerilerin kullanılması, iletişimin etkili olmasını sağlayacaktır (Arifoğlu & Sala Razı, 2011). Son zamanlarda empatik iletişim becerisinin ebelik bakım uygulamalarındaki önem ve önceliği giderek artmaktadır (Aktaş & Pasinlioğlu, 2016; Cevahir et al., 2008).

Ülkemizde ulusal ebelik etik kodları bulunmamaktadır. Bu amaçla Berkiten-Ergin ve ark.(2013)(Berkiten Ergin et al., 2013)' nın ebelerin etik kodlar ve etik değerleri tanımlamaya yönelik yaptıkları çalışmada Kocaeli'nde doğum servisinde çalışan dokuz ebe ile görüşülmüştür. Mesleki yeterlilik, ilgili şahısları tam ve doğru bilgilendirme, güvenilirlik, bireylere ve insan haysiyetine saygı ve empati en yaygın olarak söylenen özelliklerdir. Fakat ebelerin önemlilikle ele aldıkları bu mesleki değerlerin birçoğu, ebelik bakım uygulamaları esnasında bakım alan kadınlara yansımamaktadır. Şöyle ki ülkemizde doğum için başvuran gebelerle yapılan bir çalışmada, gebeler ebelerden yüksek düzeyde empatik iletişim beklerken, aslında yaşadıkları oldukça düşük bulunmuştur. Kadınlar ebelerden

en çok saygı, güler yüz ve ilgi beklemektedir. Bununla birlikte çalışmaya katılan gebelerin neredeyse yarısı ebe ile ilk karşılaşmalarında ebelerin onların elini sıkmadığını belirtmişlerdir (Çankaya et al., 2014) Bu nedenle ebelerin bakım verdiği bireylerle onlara önemli olduklarını hissettirerek kendini tanıtması, saygılı, güler yüzlü ve ilgili olması etkili bir iletişimi başlatmada ve sürdürmede oldukça önemlidir.

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem, üreme çağındaki bir kadının önemli anlamlar yüklediği fizyolojik yaşam olaylarıdır. Perinatal dönem boyunca ebeler anne ve fetüsün sağlığının korunması ve geliştirilmesi için önemli rol ve sorumluluğa sahip sağlık profesyonelleridir (Beadle & Townend, 2015). Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre; kadınların prenatal bakımda ebeleri tercih etmelerinin nedeni ebelerin empatik iletişim becerilerine dayalı daha iyi iletişim kurmaları ve kadınların ebelere soru sorarken daha cesaretli olmaları yer almaktadır (Kozhimannil et al., 2015). Empatik iletişime dayalı ebelik bakımı; doğum stresi ve korkusunu azaltmakta, doğum ağrısıyla baş etme ve doğumu kontrol gücünü arttırmakta, annenin doğuma aktif katılmasını sağlamakta, tıbbi müdahaleyi azaltmakta, doğumun süresini kısaltmakta, doğumda anne memnuniyetini, konforunu ve pozitif doğum hikâyelerini arttırmaktadır. Aynı zamanda doğum sonrası erken emzirme, anneliğe uyum ve annelik rolüne geçiş hızlanmakta, doğum sonu ruhsal bozukluklar daha az görülmekte, anne-bebek etkileşimin ve bağlanması erken başlamaktadır. Ayrıca empatik iletişime dayalı ebelik bakımı toplumda mesleğin statüsünü artırmaktadır (Aktaş & Pasinlioğlu, 2016).

Ebelerin Kendi İçinde İletişim Düzeyleri

Ebelerin kendi meslektaşları ile etkili iletişim içinde olması etik yükümlülüklerinden biridir. Etik, başkalarına karşı nasıl davranmamız gerektiği ile ilgili karar vermemize yardım eden ileriye yönelik yol göstericidir. Etik kod ve değerleri benimseyen bir ebe, olası anlaşmazlıkları öngörür ve en iyi sonuçlar için plan yapar (Ersoy et al., 2015). ICM (1999) ebelerin bir biri ile olan iletişim düzeylerinin nasıl olması gerektiğini, Ebelik Etik Kodlarında belirtmiştir. Kodlar ve etik analizleri şu şekildedir; (Bronwin, 1999)

I. Ebelik İlişkileri
I-d. Ebeler, profesyonel rollerinde birbirlerini destekler, ayakta tutarlar ve kendilerinin ve diğerlerinin öz saygılarını aktif bir biçimde beslerler (Etik analiz: İnsan onuruna saygı; kendini değerli bir birey olarak görme, güvenlik)
I-e. Ebeler; kadının ihtiyaçları ebelerin yeterliliklerini aştığında, diğer sağlık profesyonelleriyle çalışır, konsültasyon yapar ve gerektiğinde sevk ederler. (Etik analiz: Yeterlilik, sağlık profesyonellerinin birbirine bağlılığı)

II. Ebelik Uygulaması
II-e. Ebeler; ebelik kariyerleri boyunca aktif bir şekilde kişisel, entelektüel ve profesyonel gelişim ararlar ve bu gelişimi uygulamalarına entegre ederler. (Etik analiz: Uygulamada yeterlilik)
III. Ebelerin Profesyonel Sorumlulukları
III-a. Ebeler, mahremiyet hakkını korumak için bakım verdiği bireylerin bilgilerini güvende tutarlar ve bu bilginin paylaşılmasında kendi muhakemelerini kullanırlar. (Etik analiz: Gizlilik; mahremiyet). **III-c.** Ebeler, derin ahlaki karşıt bir durumda olduklarında aktivitelere katılmayı reddedebilirler; fakat bireysel vicdan üzerindeki etki, kadını, gerekli sağlık hizmetlerinden mahrum bırakmamalıdır.(Sözlüğe göre; Bireysel vicdan: Derin bir şekilde sahip olunan ahlaki pozisyonun analizi ve akılcı bir şekilde yansıtılması olarak tanımlanır; bu bağlamda ebe sadece ihtiyaç duyulan bakımı sağlayabilecek başka biri mevcut olduğunda bakım sağlamayı reddedebilir. (Etik analiz: Ebenin vicdanı; özerklik ve ebeye insan olarak saygı duyma).
IV. Ebelik Bilgi ve Uygulamasının İlerlemesi
IV-b. Ebeler, akran değerlendirmeleri ve araştırmaları çeşitli süreçler aracılığıyla ebelik bilgisini geliştirir ve paylaşırlar. (Etik analiz: Ebenin mesuliyeti, güvenlik, yeterlilik). **IV-c.** Ebeler, ebelik öğrencilerinin ve ebelerin resmi eğitimlerine katılırlar. (Etik analiz: Profesyonel sorumluluk: iyilik yapmak ve zarar vermemek için tüm profesyonellerin yeterliliklerini ilerletmesi).

Kaynak; Bronwin, P. (1999). ICM International Code Of Ethics For Midwives. Journal of NZCOM.

Ebelerin kendi içlerinde iletişim düzeylerini yansıtan durumun önemliliği ICM ebelik kodlarında vurgulanmıştır. Ebelerin etik kodlar doğrultusunda hareket etmesi, kendi içlerinde etkili iletişimi sağlayacak, verilen bakımın kalitesini artıracak ve toplum içinde ebeliğe statü kazandıracaktır.

Ebelerin Sağlık Ekibi ile İletişim Düzeyleri

Ebelerin sağlık ekibi üyeleri arasındaki iletişim eksikliği bakım alan bireyin sağlığına olumsuz yansımakla birlikte (Martin et al., 2010) tıbbı hatalara zemin hazırlamaktadır (Demir & Şahin, 2014; Flicek, 2012). Etkili ve kaliteli ebelik bakımının odağında, ebelerin iş birliği yaptığı sağlık ekibindeki bireylerle sürdürdüğü iletişim de yer almaktadır. Ebe ve hemşirelerin, sağlık ekibi içinde en fazla doktor ve yöneticiler tarafından başkalarının yanında onur kırıcı ve aşağılayıcı konuşmalara maruz kaldıkları belirtilmektedir (Yurdakul et al., 2011). Halbuki ebe ve hekimler, medikal, jinekolojik veya obstetrik bir komplikasyon gelişen kadın ve yenidoğanların bakımını yönetmek için sürekli etkili iletişim içinde çalışması gereken sağlık profesyonelleridir (Varney et al., 2004). Verilen eğitimler ile yetişkinlerin iletişim becerileri düzeyi artmaktadır (Korkut, 2005). Yapı-

lan çalışmalarda ebelerin iletişim becerileri istendik düzeyde değildir. Bu nedenle hizmet içi eğitimler ile ebelerin iletişim becerileri artırılmalıdır (Alimoradi et al., 2013; Aydın-Avcı et al., 2012; Erci et al., 2017; Khadivzadeh et al., 2015).

Ebelerin Bakım Verdiği Bireylerin Yakınları ile İletişim Düzeyleri

Ebelik uygulamalarının amaçları fonksiyonel olarak iletişimle ilişkili olduğu için, ebeler sadece insan ilişkileri hakkında bilgi ve yeteneğe değil aynı zamanda temel danışmanlık becerilerine de sahip olmalıdır. Ebelik uygulamalarında, kadınların anksiyeteli, korkulu, belirsizlik veya endişe içinde olduğu birçok durum vardır ve ebeler etkili yollar geliştirmeye ve bu durumları karşılayacak bakımlara ihtiyaç duyarlar (Dip, 1997). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre doğum yapacak kadınların yaklaşık dörtte üçü doğum eyleminde destek olacak birine ve en çok cesaretlendirilmeye ve duygusal desteğe ihtiyaç duymaktadır. Kadınlar çoğunlukla destek olacak kişi olarak sırasıyla annesini (%43.8), eşini (%30.7), kardeşini (%25.2) ve bir sağlık personelini (%10.2) istemektedir (Timur & Şahin, 2010). Bu sebeple ebeler, yalnızca sağlık ekibi üyeleri (ebe, hemşire, hekim vb.) ve bakım verdiği bireyler ile değil, aynı zamanda bakım verilen bireylerin yakınları ile de etkili iletişim içinde olmalıdır. Sağlığın korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesinde büyük öneme sahip olan sağlık eğitimlerinde ebeler ailenin bütün fertleriyle etkileşim içinde olmaktadır. Eğitimin etkinliğinde, bakım verilen bireylerin yakınlarıyla birlikte etkili iletişim sürdürmesi bu açıdan da oldukça önemlidir.

Ebeliğin Farklı Kurum ve Kuruluşlar ile İletişimi

Ebelik ve iletişim kavramlarının önemi ve birbiri ile etkileşimi, buraya kadar kişilerarası iletişim (ebe, sağlık ekibi, bakım verilen birey ve yakınları) boyutuyla ele alınmıştır. Fakat ebelik uygulamalarının sürekli etkileşim ve etkinlik alanında yer alan, Sağlık Bakanlığı (SB), Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK), Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), Belediyeler, Dernekler ve Sivil Toplum Kuruluşları (STK) gibi kurum ve kuruluşlar ile örgütsel iletişim boyutuyla da ele alınması gerekmektedir.

Ülkemizde sağlık hizmetlerinin planlanması, organizasyonu, yönlendirilmesi ve denetlenmesi görevi Sağlık Bakanlığına aittir. Sağlık hizmetlerin düzenlenmesi finansman, iyi eğitilmiş ve yeterli işgücü, güvenilir bilgi, yönetim, malzeme ve lojistik en temel gerekliklerdir. Sağlık sistemi içinde ebeler önemli insan iş gücünü oluşturmaktadır. Ebelerin temel sağlık hizmetlerindeki önemli rolleri gereği sağlık bakanlığı ile örgütsel iletişim içindedir.

Ülkemizde 2547 sayılı Yüksek Öğretim Kanunun amacı; yükseköğretimle ilgili amaç ve ilkeleri belirlemek ve bütün yükseköğretim kurumlarının ve üst kuruluşlarının teşkilatlanma, işleyiş, görev, yetki ve sorumlu-

lukları ile eğitim - öğretim, araştırma, yayım, öğretim elemanları, öğrenciler ve diğer personel ile ilgili esasları bir bütünlük içinde düzenlemektir. Bilindiği üzere 1997-1998 eğitim-öğretim yılından itibaren ebelik eğitimi lisans düzeyinde verilmektedir (Karaçam & Zekiye, 2016). Ebelikte lisans eğitimine başlandıktan yaklaşık 25 yıl sonra YÖK ile işbirliği içerisinde ulusal çekirdek eğitim müfredatı oluşturulmuştur (EUÇEP-2016).

Ülkemizde ebeliğin örgütsel iletişim içinde olduğu çok sayıda mesleki dernekleri bulunmaktadır. Bunlardan ilki, 1954 yılında İstanbul'da kurulan "*Ebeler Derneği*" dir. Derneğin amacı; mesleki gelişim ve eğitim çalışmalarında rol alarak profesyonel ebeliğin desteklenmesi ve güçlendirilmesi yolu ile kadın, yenidoğan, aile ve toplum sağlığının yükseltilmesi ve iyileştirilmesi için çalışmaktır. İkincisi 2014 yılında İzmir'de kurulan "*Ebelikte Eğitim Araştırma Geliştirme Derneği*" dir. Derneğin amacı; ebelik eğitiminin niteliğini geliştirmek, ebelik mesleği ile ilgili araştırmalar yapmak ve araştırmaları destekleyerek mesleğin bilimsel olarak gelişmesini sağlamaktır (54). Bir diğeri 2018 yılında Ankara'da kurulan "*Anadolu ebeler Derneği*" dir. Derneğin amacı; Ebelerin, ebelik mesleğini temelde toplum yararına sunmak üzere yüksek bilgi ve beceri ile yeterli donanımı sağlanmış iş ortamlarında gerekli ve güncel yasal düzenlemeler ile yürütülebilmelerine imkân sağlamaktır. Aynı zamanda 2015 yılında kurulan ve başkanı ve yönetim kurulunun çoğunluğu ebelerden oluşan Laktasyon Derneği, anne sütü, emzirme, anne, bebek ve toplum sağlığının geliştirilmesi için çalışmalar yapmaktadır. Dahası ortak paydada buluştuğumuz hemşirelik mesleğinin çeşitli dernekleri (Kadın Sağlığı Hemşireliği Derneği, TEMAS Emzirme ve Anne Sütü Gönüllüleri Derneği vb.) ile de ebeler sürekli iletişim ve etkileşim halinde çalışmaktadır.

Ebelik mesleğinin küresel boyutta önde gelen uluslararası düzeyde örgütsel iletişimini sağlayan iki önemli kuruluş vardır. Birincisi Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (The International Confederation of Midwives-ICM)'dir. Londra^da kurulan Uluslararası Ebeler Konfederasyonu 1900'lü yılların başından beri dünya üzerindeki ebelerle çeşitli toplantı ve etkinlik yapmaktadır. Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (ICM), dünya çapında profesyonel ebeler derneklerini desteklemek, temsil etmek ve güçlendirmek için çalışmalarını sürdürmektedir. Her yıl tüm dünyada kutlanan, 5 Mayıs Uluslararası Ebeler Günü teması yayınlamakta ve üç yılda bir düzenlenen ebelik kongresi düzenlemektedir. Son verilere göre 124 ülkeyi temsil eden toplam 143 üye derneğe sahiptir. Bu dernekler dünya çapında 1 milyondan fazla ebeyi temsil etmektedir. Türk ebeler derneği 2016 yılından beri bu kuruluşa üyedir. (ICM). İkinci kuruluş ise, Avrupa Ebeler Birliği (European Midwives Association -EMA)'dır. 1968 yılında Avrupa Ebeler İrtibat Komitesi ismiyle kurulmuş olup, 2004 yılında adını Avrupa Ebeler Birliği olarak değiştirmiştir. Avrupa Ebeler Birliği, ebelerin Avrupa'da sesini duyurmak ve ebelerin varlığını göstermek için diğer

Avrupa meslek kuruluşları ve sivil toplum kuruluşları ile işbirliği içinde çalışmaktadır. Son verilere göre şu anda 30 ülkeden 37 üye dernek bünyesindedir. Türk ebeler derneği 2016 yılından beri bu kuruluşa üyedir.

Özelde ana-çocuk sağlığı ve genelde toplum sağlığının korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesinde önemli çıktıları olan ebelik uygulamalarının, kamuoyuna ulaşmasında dernekler ve sivil toplum kuruluşları arasındaki iletişimin sürdürülmesi önem arz etmektedir. Kadınların, çocukların ve gençlerin toplu olarak bir arada olduğu, Milli Eğitim Müdürlüklerine bağlı çeşitli kademedeki (gündüz bakım evi, anaokulu, ilkokul, orta kul ve lise) okullar ile Halk Eğitimi Merkezi ve Akşam Sanat Okuluna bağlı çeşitli kurslar, Yüksek Öğretim Kurumuna bağlı üniversiteler, Diyanet İşleri Başkanlığına bağlı müftülüklerle, dahası yerel yönetimlerden belediyeler, kaymakamlıklar, valiliklerle birlikte her yıl halka yönelik sürekli sağlık eğitimleri, sağlık danışmanlıkları ve çeşitli sağlık taramaları (meme ve serviks kanseri başta olmak üzere vb.) planlanmakta ve yürütmektedir.

Sonuç

Özetle ebelik mesleğinin ve uygulamalarının odağında iletişim önemli bir temel yeterliliktir. Ebeler ve bakım verilen bireyler arasındaki kaliteli iletişim, bakım alan bireylerin ihtiyaçlarını anlamayı sağlayarak, bakım memnuniyetini artırmaktadır. Bu etkili iletişim sayesinde bir yandan bakım verilen bireylerin anksiyete düzeyleri azalmakta, kendilerini rahat hissetmekte bir yandan kendi sağlıklarını korumaya, geliştirmeye ve sürdürmeye yönelik davranış kazanmaktadırlar. İletişim becerileri iyi olan ebeler, bakım verdiği bireyler ile daha iyi ilişki kurmakta bu durum bakım memnuniyetine yansımaktadır. Dahası iletişim becerileri iyi olan ebelerin, özellikle özgüven, benlik bilinci, öznel yetkinlik duyguları ve ekip içindeki iletişim düzeyleri de yüksektir. Ebelerin iletişim becerileri; eleştirel düşünme, problem çözme ve empatik düşünme yeterliliklerinden etkilenmektedir. Kişilerarası iletişim ve örgütsel iletişim ebelik uygulamalarının kalitesine ve ebelik mesleğinin statüsüne de katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR:

Aktaş, S., & Pasinlioğlu, T. (2016). Ebenin empatik iletişim becerisinin doğum eylemine ve doğum sonrası döneme etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, *19*(Özel Sayı), 38–45. https://doi.org/10.17049/ahsbd.59127

Alimoradi, Z., Taghizadeh, Z., Rezaypour, A., & Mehran, A. (2013). Evaluation of midwives' communication skills. *African Journal of Midwifery and Women's Health*, *7*(1), 19–24. https://doi.org/10.12968/ajmw.2013.7.1.19

Anadolu Ebeler Derneği (AED). Dernek Ana sayfası, Erişim Adresi: https://anadoluebelerdernegi.org/anasayfa

Arifoğlu, B., & Sala Razı, G. (2011). Birinci Sınıf Hemşirelik Öğrencilerinin Empati ve İletişim Becerileriyle İletişim Yönetimi Dersi Akademik Başarı Puanı Arasındaki İlişki. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, *4*(1), 7–11.

Atay, S., Ekim, E., Gökkaya, S., & Sağım, E. (2009). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Düzeyleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *16*(1), 39–46.

Aydın-Avcı, İ., Altay, B., H, G.-U., Yılmaz, A., & Güzel, N. (2012). TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİNDE ÇALIŞAN EBELERİN İLETİŞİM BECERİLERİ. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, *15*(3), 161–166. https://doi.org/10.17049/ahsbd.17946

Aydın, M., Yurdakul, M., & Erdoğan, S. (2013). Ebelik öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, *2*(1), 30–35.

Beadle, M., & Townend, S. (2015). Team Working. In L. Lewis (Ed.), *Fundamentals of Midwifery: A Textbook for Students* (I.). John Wiley & Sons.

Berkiten Ergin, A., Özcan, M., Ersoy, N., & Acar, Z. (2013). Definition of the Ethical Values and Ethics Codes for Turkish Midwifery: A Focused Group Study in Kocaeli. *Nursing and Midwifery Studies*, *2*(3), 21–27. https://doi.org/10.5812/nms.11222

Bingol, G., & Demir, A. (2011). Communication skills of students of Amasya medical vocational school. *The Medical Journal of Goztepe Training and Research Hospital*, *26*(4), 152–159. https://doi.org/10.5222/j.goztepetrh.2011.152

Borrelli, S. E. (2014). What is a good midwife? Insights from the literature. *Midwifery*, *30*(1), 3–10. https://doi.org/10.1016/j.midw.2013.06.019

Bronwin, P. (1999). ICM International Code Of Ethics For Midwives. *Journal of NZCOM*.

Bulduklu, Y., & Koçak, A. (2010). *Sağlık İletişimi*. Akademi Basın ve Yayıncılık.

Butler, M. M., Fraser, D. M., & Murphy, R. J. L. (2008). What are the essential competencies required of a midwife at the point of registration? *Midwifery*, *24*(3), 260–269. https://doi.org/10.1016/j.midw.2006.10.010

Çankaya, S., Ak, A., Polat, Y., Filiz, F., Künduro, F., Mızrak, F., Yurday, H., Gülbahar, B., Han, E., & Çankaya, S. (2014). Doğum için başvuran gebelerin empatik iletişim beklentilerinin ebeler tarafından karşılanma durumu. *Genel Tip Dergisi*, *24*(1), 7–14. https://doi.org/10.15321/geneltipder.20142014/16361

Cevahir, R., Çınar, N., Sözeri, C., Şahin, S., & Kuğuoğlu, S. (2008). Ebelik öğrencilerinin devam ettikleri sınıflara göre empatik becerilerinin değerlendirilmesi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, *3*(7), 3–15.

Deane-Gray, T. (2014). Effective Communication. In I. Peate & C. Hamilton (Eds.), *The Student's Guide to Becoming a Midwife* (II, pp. 8–22). John Wiley & Sons.

Demir, S., & Şahin, N. (2014). Perinatal hasta güvenliğinde hasta teslimi: Kullanılan iletişim teknikleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, *11*(3), 32–37.

Dip, N. D. (1997). A theory of caring for midwifery. *Aust Coll Midwives*, *10*(2), 23–28.

Ebeler Derneği. Ebeliğin Tarihçesi, Erişim Adresi: http://turkebelerdernegi.org/ebeler-dernegi-tarihcesi/

Ebelikte Eğitim Araştırma Geliştirme Derneği (EBEARGE). Dernek Ana sayfası, Erişim Adresi: http://www.ebearge.org.tr/

European Midwives Association (EMA) History, Erişim Adresi: http://www.europeanmidwives.com/home

Elgünler, T. Ç., & Fener, T. Ç. (2011). İletişimin Kalitesini Etkileyen Engeller ve Bu Engellerin Giderilmesi. *The Turkish Journal of Design, Art, and Communication*, *1*(1), 35–39.

Erci, B., Çokbekler, N., & Işık, K. (2017). Aile sağlığı merkezlerinde çalışmakta olan ebe ve hemşirelerin iletişim becerilerinin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, *7*(1), 49–53.

Ersoy, N., Özcan, M., & A, B.-E. (2015). *Ebelik Uygulamalarında Profesyonel Etik*. Nobel Akademik Yayıncılık.

Ertekin Pınar, Ş., Duran Aksoy, Ö., Cesur, B., & Dağlar, G. (2017). Ebelik öğrencilerinin eleştirel düşünme eğilimleri ve iletişim becerileri: Yıllara göre izlem çalışması. *Journal of Human Sciences*, *14*(2), 1117–1128. https://doi.org/10.14687/jhs.v14i2.4250

Flicek, C. L. (2012). Communication: a dynamic between nurses and physicians. *Medsurg Nursing : Official Journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*, *21*(6), 385–387.

International Confederation of Midwives (ICM). ICM International Definition of the Midwife, Erişim Adresi: http://internationalmidwives.org/who-we-are/policy-and-practice/icm-international-definition-of-the-midwife/

International Confederation of Midwives (ICM) About us Erişim Adresi: https://www.internationalmidwives.org/about-us/

Kantek F, Öztürk N, Gezer N. Bir sağlık yüksekokulunda öğrencilerin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerinin incelenmesi. International Conference on New Trends in Education and Their Implications; 11-13 November, 2010 Antalya-Turkey ; 186-190.

Karaçam, & Zekiye. (2016). Türkiye'de Profesyonel Bir Disiplin Olarak Ebelik Mesleğinin Durumu: Yasal Düzenlemeler, Eğitim Ve Araştırma. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *6*(3), 128–136.

Katebi, M., Khadivzadeh, T., Sepehri Shamloo, Z., & Esmaily, H. (2017). Evaluating Midwives Communication Skills from the Perspective of Pregnant Women Presenting to Hospitals for Delivery. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, 5(2), 882-889

Khadivzadeh, T., Katebi, M. S., Shamloo, S., & Esmaily, Z. (2015). Assessment of Midwives' Communication Skills at the Maternity Wards of Mashhad Teaching Hospitals in 2014. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, *3*(3), 394–400.

Korkut, F. (2005). Yetişkinlere yönelik iletişim becerileri eğitimi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, *28*, 143–149.

Kozhimannil, K. B., Attanasio, L. B., Yang, Y. T., Avery, M. D., & Declercq, E. (2015). Midwifery Care and Patient–Provider Communication in Maternity Decisions in the United States. *Maternal and Child Health Journal*, 19(7), 1608–1615https://doi.org/10.1007/s10995-015-1671-8

Martin, J. S., Ummenhofer, W., Manser, T., & Spirig, R. (2010). Interprofessional collaboration among nurses and physicians: Making a difference in patient outcome. *Swiss Medical Weekly*, *140*, w13062. https://doi.org/10.4414/smw.2010.13062

Mong-Chue, C. (2000). The challenges of midwifery practice for critical thinking. *British Journal of Midwifery*, *8*(3), 179–183.

Murphy, P. A., & King, T. L. (2013). Effective Communication is Essential to Being with Woman: Midwifery Strategies to Strengthen Health Education and Promotion. In *Journal of Midwifery and Women's Health*, 58(3), 247-248. https://doi.org/10.1111/jmwh.12080

Özdemir, G., & Kaya, H. (2013). Midwifery and Nursing Students' Communication Skills and Life Orientation: Correlation with Stress Coping Approaches. *Nursing and Midwifery Studies*, *1*(4), 198–205. https://doi.org/10.5812/nms.10281

Özvarış, Ş. B. (2015). Sağlığı Geliştirme ve Sağlık Eğitimi. In Ç. Güler & L. Akın (Eds.), *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

Sağlık Bakanlığı, Ebe Tanımı, Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği –Madde -133- Resmi Gazete–13-01-1983 R.G. Sayısı:17927 Erişim Adresi: http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.

Sağlık Bakanlığı. Görev ve Yetkiler Erişim Adresi: https://www.saglik.gov.tr/TR,11464/gorev-ve-yetkiler.html

Shafakhah, M., Zarshenas, L., Sharif, F., & Sabet Sarvestani, R. (2015). Evaluation of nursing students' communication abilities in clinical courses in hospitals. *Global Journal of Health Science*, *7*(4), 323–328. https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n4p323

Škodová, Z. (2016). Communication and interpersonal skills enhancement in midwifery: Review. *Central European Journal of Nursing and Midwifery*, *7*(3), 504–510. https://doi.org/10.15452/CEJNM.2016.07.0021

Timur, S., & Şahin, N. H. (2010). Kadınların doğumda sosyal destek tercihleri ve deneyimleri. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, *12*(1), 29–40.

Ünal, S. (2013). İletişim. In T. A. Aştı & A. Karadağ (Eds.), *Hemşirelik Esasları Cilt 1*. Akademi Basın ve Yayıncılık.

World Health Organization (WHO). Midwifery, Erişim Adresi: http://www.who.int/topics/midwifery/en/

World Health Organization (WHO). Strengthening midwifery toolkit. Module 4; 4.Competencies for midwifery practice. 2011. WHO Press, Geneva Erişim Adresi: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44645/9789241501965_module4_eng.pdf;jsessionid=65B005263B6C607B5A5034F27D8CCD8D?sequence=4

World Health Organization (WHO). Helath System, Erişim Adresi: http://www.who.int/topics/health_systems/en/

Varney, H., Kriebs, J., & Gegor, C. (2004). Independent and Collaborative Management of Care. In *Varney's midwifery* (pp. 29–46). Jones and Bartlett Publishers.

Yildirim, B., Koç, Ş. Ö., & Karabudak, S. S. (2014). Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin problem çözme becerileri ile öğrenme biçemleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *3*(3), 859–882.

Younger, M. (2013). Problem-solving and communication skills in clinical practice: A reflection. *British Journal of Midwifery*, *20*(2), 135–138.

Yurdakul, M., TÜRkleŞ, S., Yilmaz, D. V., ÇElİK, T., ŞAhİN, M., & ÖZcan, A. (2011). Ebe ve Hemşirelerin İş Yerinde Karşilaştiklari Psikolojik Bezdirme Davranişlari. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*, *13*(3), 28–41.

Yurtsal, Z., & Özdemir, L. (2015). Assertiveness and problem solving in midwives. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, *20*(6), 647–654. https://doi.org/10.4103/1735-9066.170016

Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK). Mezuniyet Öncesi Ebelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (EUÇEP), 2016. Erişim Adresi: http://www.yok.gov.tr/documents/10279/30571835/ebelik.pdf

2547 Sayılı Yükseköğretim Kanunu. Erişim Adresi: http://mevzuat.basbakanlik.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=1.5.2547&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=

Bölmü 43

TARIM İŞÇİLİĞİ İLE İLİŞKİLİ SAĞLIK SORUNLARI

Filiz ADANA[3]
Gencay GÜLMEZ[4]
Duygu YEŞİLFİDAN[5]

3 Filiz ADANA, Doç.Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, filizadana@yahoo.com
4 Gencay GÜLMEZ, Hemşire, Aydın İl Sağlık Müdürlüğü Söke 4 Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu, gencaygulmez@hotmail.com
5 Duygu YEŞİLFİDAN, Arş.Gör. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, duygu.yesilfidan@hotmail.com

Giriş

Tarım sözlük anlamına göre "bitkisel ve hayvansal ürünlerin; üretilmesi, kalite ve veriminin yükseltilmesi, uygun koşullarda korunması, işlenip değerlendirilmesi ile pazarlanması" şeklinde tanımlanmaktadır (WEB 1). Bir başka deyişle tarım, topluma besin maddeleri ile hammadde sağlamak amacıyla, bitkisel ve hayvansal varlıkların, biyolojik olarak üretim yeteneklerini planlı ve yönlendirilmiş bir şekilde kullanmaktır (Gürler, 2008). Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğünde tarım; "Toprağı işleyerek yararlı ürünler elde etmeye dayanan, geniş anlamıyla hayvancılığı da kapsayan yaşamsal etkinlik" olarak tanımlanmıştır (WEB 2). Dünya nüfusunun artması, orantılı olarak üretim ihtiyacının da artmasına neden olmuştur. Bu nedenle üretimi hızlandırmak için kimyasal kullanımı da artmış; böylece üretim ve kar arttırılmış; fakat bu durum ekolojik denge ve insan sağlığı için tehlikeli hale gelmiştir (Baysel, 2013).

Tarımda kimyasal kullanımının artması, enerji üretimindeki maliyetin yükselmesi, toprağın yoğun bir biçimde kullanımı ve erozyon ile birlikte verimin azalması, yeraltı ve yüzey sularının kirlenmesi, gıdaların kalitesinin bozulması, insanların ve hayvanların sağlığını olumsuz biçimde etkilemiştir (Aydın, Aktürk 2019).

Teknolojinin gelişmesi ile birlikte kullanılan kimyasal ilaçlar ve kimyasal gübrelerin ürünlerde yarattığı kalıntılar insan sağlığı ve çevre problemleri sorunlarına yol açtığından dolayı Avrupa ülkelerinde çevre bilinci ve çevre koruma düşüncesinin artmasıyla organik tarım ürünleri üretme ve tüketimi başlamıştır (Bektaş, Miran, 2005).

Dünyada büyük öneme sahip olan tarım sektörü ülkemizin de büyük istihdam alanlarından biridir. Türkiye'de %21,1 ile ikinci en yüksek istidam alanıdır (Fereli, Aktaç, Güneş, 2016). Bu alanda istihdam edilen tarım işçileri üretimin en başından sonuna kadar olan zamanda sürekli rol sahibidir (Çamurcu, Seyhan, 2015). Tarım sektörü insan sağlığı açısından birçok risk içerir. Tarım işçileri kullanılan kimyasallar, uygunsuz çalışma ortamı koşulları, iş esnasında kullanılan araç gereçler ile oluşan kazalar , biyolojik ve fiziksel etkenler nedeni ile birçok hastalık ve ölüm riski ile karşı karşıyadır (Bakırcı, 2011).

Ülkemizde 26.12.2012 Tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan 28509 Sayılı "İş Sağlığı ve Güvenliğine İlişkin İşyeri Tehlike Sınıfları Tebliği" verilerine göre tarım alanında bulunan işlerin neredeyse tamamı "tehlikeli" olan sınıftadır (Akpınar, Özyıldırım, 2016).

Tarım alanındaki sağlık sorunlarını tetikleyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler açık havada çalışma, çalışma süresi ve çalışılan dönemdeki mevsim şartları, çalışanların eğitim durumu, aile fertlerinin birlikte çalışması, yaşam ve barınma alanlarının sağlıksız olması, çalışma

ortamlarında var olan biyolojik, kimyasal, ergonomik, psikososyal faktörler çalışanları etkilemekte, sonucunda iş kazası ve meslek hastalıkları görülme riskini arttırmaktadır. Mevsimlik tarım işçilerinde en sık görülen sağlık problemleri; yorgunluk, halsizlik, kas iskelet sistemi rahatsızlıkları, diyare, cilt rahatsızlıkları, solunum yolu enfeksiyonları, tarım ilaçlarına maruz kalma ile zehirlenmeler, güneş çarpması, depresyon, anksiyete ve suicid girişimleri olarak bulunmuş ve ILO'nun verilerine göre dünyada her yıl oluşan 355 bin ölümlü iş kazasının 170 bini tarım sektöründe görülmüştür (Gönültaş ve ark., 2018).

Yalçın ve ark. (2016) çalışmalarında tarım alanındaki kadın işçilerin ve çocukların da içinde olduğu nüfusun uygun olmayan şartlarda birçok riskli etmen ile karşılıklı çalıştığını belirtmiştir. Tarımda işgücünü tehdit eden risk faktörlerini; tarım makinesi ile yaralanma, tarımsal nedenli trafik kazaları, kimyasallara ve pestisitlere maruz kalma, yılan, akrep, böcek sokmaları ve kirli sular ile temas sonucu zehirlenme olarak sıralamış ve Avrupa Birliği İstatistik Ofisi (EUROSTAT)'ne göre tarım alanı için inşaat alanından sonraki en tehlikeli ikinci alan olarak değerlendirildiğini belirtmiştir.

Taşçene, Koçoğlu ve Akın (2017) çalışmalarında kırsal alandaki tarım işçilerinde kadınlardaki sağlık sorunlarının çok ve çeşitli sayıda olduğunu belirtmiş kadın işçilerin sahip olduğu sağlık davranışlarının olumsuz olduğu, sağlık problemleri için etkin olamayan, yeterli bakım alamadıklarını belirtmiş ve ruhsal problemlerinde kentsel bölgedekine benzer olarak ortaya çıktığını ifade etmişlerdir.

Atalay, Önsüz, Işıklı, Emiral, Ayhan, Metintaş (2017) çalışmalarında kadınların erkeklere göre ikinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurusunun daha çok olduğunu, birçok sağlık problemi ile karşılaştıklarını, mevsimlik tarım işçilerinin aile bireylerini özelliklede kadın ve çocukların risk altında olduğunu belirtmiştir.

Tarımda çalışmak pek çok sağlık sorununu da beraberinde getirebilmektedir. Tarımda çalışmaya bağlı olabilecek sağlık sorunları aşağıda belirtilmiştir.

Solunum Sistemi Sorunları

Emniyet Sert (2018) çalışmasında KOAH gelişimine neden olan, tarım işlemlerini gerçekleştirirken tahıl tozu maruziyetini etkenlerden biri olarak belirtmiş ve tarım işçilerinin KOAH için risk grubunda olduğunu ifade etmiştir.

Atalay ve ark. (2017) çalışmalarında mevsimlik tarım işçilerinin, yaşanılan ortam ve pestisit maruziyeti ile solunum sistemini kötü etkileyebilecek birçok etkenle karşılaştıklarını, sağlık ile alakalı risklere karşı bilgi

eksikliği ve pestisit maruziyeti sonucunun solunum sistemi hastalıkları ile sık karşılaşılabilecek bir durum olduğunu belirtmişlerdir. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuru yapan mevsimlik tarım işçilerinin sağlık sorunlarının, %19,8 lik kısmının solunum sistemi hastalıkları ile ilgili olduğunu bulmuşlar ve Türkiye Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çalışmalarda en sık görülen hastalıkların üst solunum yolu ve kas iskelet sistemi hastalıkları olduğunu belirtmişlerdir.

Aslan ve Aybek (2016) çalışmalarında tarımda çalışma ortamındaki tozların soluma ile üst ve alt solunum yollarına girdiklerini , etkilerin organik veya inorganik kökenli olmasına bağlı olarak farklılık yarattığını ve çalışan sağlığına etkisini alt ve üst solunum yolları rahatsızlıkları, astım ve akciğer kanseri geliştirebildiklerini belirtmişlerdir.

Dünyada yapılan araştırmalarda tarım işçilerinin %30 ile %10' unun mesleki solunum sıkıntısını bir kez ya da daha fazla yaşadığını belirlemiştir. Solunum rahatsızlıklarının bildirilen nedenlerine bakıldığında en sık olarak tahıl kullanımı, samanın neden olduğu organik tarım kökenli tozlar ve çiftlik hayvanlarıdır. Tarımsal tozlar astım, bronşit, gözler ve üst solunum yolları mukozası irritasyonunun oluşmasına yol açar.

Tarımda çalışan işçilerin tablodaki etkenlere maruziyetleri genellikle düşük dozlarda olmakla beraber sürekli değillerdir. Bazı durumlarda çalışma esnasında yüksek dozda maruziyetler olabilir. Başlıca solunum hastalıkları şunlardır:

• Organik tozların teması sonucu, IgE vasıtası ile immün bir cevap, allerjik tablolar veya basit bir enflamasyon.

• İnorganik tozların teması, tarımda sanayi sektörüne göre ne kadar az görülsede havada solunum yolu ile maruziyet oluşturacak toz düzeyi istenen sınırların üzerinde olursa KOAH, astım vb. solunum problemleri olan kişiler için hastalık sürecini alevlendirebilir.

• Kimyasal, boğucu bir gaz olan hidrojen sülfürün ortamda 250 ppm düzeyine geldiğinde akciğer ödemi oluşturur ve 500 ppm üzeri oluşursa, bilinç kaybına sonrasında solunumun durmasına ve kişinin hayatına kaybetmesine kadar ilerleyebilir.

• Amonyak, yüksek dozda göğüs ağrısı ve öksürük, solunum yolları ve mukoz membranda ciddi irritan etkisi oluşturan, keskin kokulu bir gazdır. Amerikan İş Sağlığı Güvenliği (OSHO)' ne göre 25 ppm e kadar sınır değere izin verilmiştir ancak yapılan çalışmaların 7 ppm değerlerindeki dozların da solunum problemlerine neden olabileceğini göstermiştir.

• Hipersensivite Pnömonisi, çalışanlarda görülme hızı %10 a kadar çıkabilen, klinik taraftan bakıldığında akut-subakut ve kronik seyirli görülebilen, etkeni küflenmiş ve uzun süre bekletilmiş hayvan yemlerinde

bulunan bir hastalıktır.Akut dönemi daha öncesinde Çiftçi Akciğeri olarak isimlendirilmiştir.

• Organik toksik toz sendromu, tahıllardaki, özellikle soya ve darı tanelerindeki endotoksinin sorumlu olduğu, tablosu hipersensivite pnömonisine benzeyen bir hastalıktır. Tablo farkı organik tozlara ve küflere yoğun maruziyet olması ve immün mekanizmanın olmayışıyla hastalığın meydana gelmesidir.

• Mesleksel astım, hayvan besleyicisi, bakıcısı ve tahıl deposu çalışanlarında görülen, çeşitli faktörlerin etkisi ile ve IgE üzerinden oluşan bir mekanizma sonucu meydana gelir.

• Azotdioksit, sarı turuncu renge sahip ve havadan ağır olan bu gaz için izin verilen değer 3 ppmdir. 50-100 ppm e ulaşması durumunda bulantı, gözlerde irritasion, hafif solunum yolları tahrişi görülebilir. Maruziyetin devam etmesi sonucu 6-12 saat sonra artan belirtilerle beraber akciğer ödemi gelişebilir.

• Karbonmonoksit, çok tehlikeli kokusuz, renksiz bir gazdır. Baş ağrısı, halsizlik vb. nonspesifik etkiler olacağından farkında olunmayabilir. Ortamda farkında olunmayışı nedeniyle gaz, hızla zehirlenme belirtilerine neden olur. Kişi ortamdan çıkarılmalı oksijenlenmelidir, ortamdan çıkarılmaz ise kişi hayatını kaybedebilir.

• Pestisitler, karbamatlar ve organik fosforlu bileşiklerin zehirlenme tablolarında görülen artmış bronş sekresyonu, bronşların daralması ve oluşan nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük belirtileri görülür (Bilir, 2012).

Tarım alanında çalışan işçilerin solunum sistemi problemleri bilinenden daha fazladır. Koruyucu uygulamalar ile hastalıklardan korunma sağlanabilir ancak erken tanı ve koruyucu uygulamalardaki aksaklıklar geciken vakaların durumunu daha da güçleştirecektir (Bilir, 2012).

Deri Sistemi Sorunları

Taşçene ve Ark. (2017), çalışmalarında kadın tarım işçilerinin sık yaşadığı cilt problemlerini; inflamatuar hastalıklar (melezma, akne, kontakt dermatit), küçük enfeksiyonlar (siğil, tırnak mantarı, tinea pedis), travmatik deri lezyonları olarak sıralamıştır.

Yavuz (2013), çalışmasında tarım alanında çalışan işçilerin dermatolojik sorunlarını 5 grupta sıralamıştır.

1) Kontakt dermatit

2) İnfeksiyöz dermatit

3) Artropod (akar, bit, kene vb) kaynaklı dermatit

4) Güneş ışığı kaynaklı dermatit

5)Sıcak, soğuk ve nem ile alakalı deri problemleridir.

• Kontakt dermatit, tarlada geçirilen zaman süresince ve koruyucu ekipman olmadan yapılan hasat işleri ve toplamalar bu hastalığa sebep olmaktadır. Genelde korumasız olan cildin kimyasallar yada kanarya otu, zehirli sarmaşık gibi bitkiler ile teması sonrası oluşur (Yavuz, 2013).

• İnfeksiyöz dermatit, iki viral hastalık olan Milkers nodulu, orf ve zoonotik dermatofitik mantarlar bu hastalığa sebep olurlar. Deri bulguları antraks,tularemi ve diğer infeksiyozlara benzer şekilde seyreder (Akbaba, 2012).

• Artropod Kaynaklı Dermatit, eklembacaklıların sokması, ısırmasına karşı gelişen tepki sonucu oluşur.Tepki, böcek ısırması veya sokmasıyla deri altına geçen madde ve vücudun hassasiyetine göre değişir. Bazı eklembacaklılar deri içine enjekte ettiği sitotoksik madde ile lokal nekroza sebep olur. Bazen az veya hiç reaksiyon gelişmeyebilir. Hassasiyet geliştikçe anafilaktik reaksiyon, papüller, eritematöz maküller, veziküller, kaşıntılı lezyonlar benzeri lokal reaksiyonlar oluşabilir (Akbaba, 2012).

• Güneş ışığı kaynaklı dermatitlerde güneş ışığına karşı en sık görüleni güneş yanığıdır.Deride elastikiyet kaybı, kalınlaşma, kırışıklık, güneş kaynaklı değişiklikler, aktinik keratoz sık görülür. Oluşan lezyonlardan %5 ile %10 arasında skuamöz hücreli karsinoma dönüşme vardır. Yaşlı çiftçiler için deri kanseri önemli risklerdendir (Akbaba, 2012).

• Sıcak, soğuk ve nem ile alakalı deri problemleri, sıcak ve nemli hava koşullarının oluşturabileceği Miliaria Rubra, enfeksiyon ile birlikte ter kanallarının tıkanması sonucu oluşur. Vücut katlantı bölgeleri, koltuk altları, kemer bölgesi, basınç ve sürtünme alanları Miliaria Rubra oluşabilecek yerlerdir. Soğuk yaralanmalarının hafif formu olan perniosiste, vücutta dışta kalan el, ayak parmakları, burun, kulaklar etkilenir. Lezyonları kırmızı-mavi renklenme, büllöz şişlik, ülserasyonlar şeklinde görülür (Okyay, 2014).

Kas-İskelet Sistemi Sorunları

Mevsimlik tarım işçileri aşırı sıcak, güneş ışınları, yağmur, rüzgar, ısı farkları olan ortamlar ve değişik iklim koşullarına maruz kalırlar. Elle ağır yük taşıma, tekrarlayan hareketler, titreşimli alet kullanımı, uygun olmayan duruş pozisyonlarında çalışma, öne eğilmiş olarak uzun saatler çalışma ile bunların sonucunda el ve el bileği tendinitleri, omuz, el hastalıkları, karpal tunel, pronotor teres, kubitel tunel sendromları, kronik bel sırt ağrıları gibi birçok kas iskelet sistemi rahatsızlıkları riskini arttırırlar (TBMM Meclis Araştırması Komisyonu Raporu, Mart 2015).

Hasat zamanı özellikle meyve sebze toplama işleri gerçekleşirken, uygun olmayan duruş pozisyonlarında çalışmaları, ağır yük taşıma ve kal-

dırma, aynı hareketleri tekrarlayarak çalışma tarım işçileri için kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının sıklığını arttırır. Tarım sektöründeki kas iskelet sistemi problemleri diğer sektörlere oranla daha fazladır (Salman, 2019).

Psikososyal Sorunlar

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı ve örgüte üye bütün ülkelerin kabul ettiği sağlık tanımlaması, " Sağlık, kişide sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, sosyal ve ruhsal yönlerden de tam iyilik halidir" (WEB 3).

Tarım sektöründe psikososyal problemlere bakılırsa, geneli çevresel risklerle alakalı olan ve tarım sektörüne özel bedensel ve ruhsal problemlerin meydana geldiği görülür. Araştırmalarda zayıf aile desteği, sosyal destek eksikliği ve stres faktörlerinin tarım çalışanları üzerinde depresyon ve anksiyeteyi arttırdığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Stresli olan çalışma koşullarının anksiyete ve depresyon ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Son yıllardaki araştırmalar tarımda çalışanların sektördeki krizler sebebiyle intihar girişimleri ve depresyon belirtilerinin arttığını göstermiştir. Çalışmalarda önemli stres kaynakları olarak makinelerin arızalanması, hava şartlarının kötü oluşu, hayvanların hastalanması belirtilmiş ve bütün bu etkenlerin aile ve iş çevresini etkilemesi sonucunda hastalıkların ortaya çıkış sürecini etkilediği bulunmuştur. Diyabet, depresyon, obezite, kalp damar hastalıkları üzerinde kronik stres etkenin bu hastalıkları tetiklediği belirtilmiştir. Pestisit maruziyeti sonucu , depresyon ve stres arasında ilişkinin bulunduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların, tarımda stres düzeyinin, cinsiyet üzerinde farklılık gösterdiği ve kadınların ev ile birlikte tarla işlerini birlikte yapma sorumluluğu stresi arttıran durum olarak bulunmuş, kadınlar ruh sağlığı açısından riskli grup olarak belirtilmiştir (Yavuz 2013).

Mevsimlik tarım işçileri üzerinde Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ruhsal belirtiler %50 oranında bulunurken, tarım işçisi olarak çalışmayanlarda bu oran %22.5 olarak bulunmuştur. Hovey' in geliştirdiği Göçebe Tarım İşçileri Stres Ölçeği'nde; aşırı fiziksel hareket sonucu oluşan ağrılar, aileden ve arkadaşlardan uzak kalma, işe bağlı olan güçlükler, çalışma saatlerinin uzun olması, tatil günlerinin olmaması, yetersiz barınma şartları, yoksulluk, düşük gelir, dil sorunları, sağlık hizmetlerine erişimdeki problemler, sosyal ve coğrafi izolasyon, ulaşım problemleri, aile içi problemler, güvenli olmayan trafik ulaşımı, işveren baskısı, çocukların bakım problemleri, kadın olma ve statü problemleri önemli stres etkenleri olarak sıralanmıştır (Şimşek, 2012).

Karsinojen Sorunlar

Tarım sektöründe çalışma ve kanser oluşması ile alakalı olarak kesin kanıtlar olmamasına karşılık, pestisit maruziyeti sonucu lösemi, Non-Hodgkin lenfoma, multipl miyeloma, Hodgkin, pankreas, testis ve meme

kanserleri ilişkilendirilmiştir. Herbisitlerin, pankreas kanserine sebep olabileceği bir araştırmada gösterilmiştir. Pestisit kullanımı, beslenme ve yaşam tarzlarının incelendiği bir çalışmada tarım işçileri ve yakınları açısından prostat kanseri riski yüksek bulunmuş ve kadınlar için over ve cilt kanseri sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir (Bakırcı, 2011).

Tarım işçilerinin kanser olma risklerini yükselten nedenler arasında uzun süre güneş altında çalışma ve kimyasallara maruz kalma gösterilmiştir (Akpınar, Özyıldırım, 2016).

Gap tarımda çalışanların sağlığı araştırmasında (2013), lösemi, prostat, miyeloma, beyin ve deri ile alakalı kanser türlerinde risk artışının, tarımda çalışma ile ilgili olduğu bulunmuştur.

Çoskunses (2008) araştırmasında tarım işçileri için beyin tümörü riskinin yüksek olduğunu, asbest maruziyetinin hematolojik malign hastalıkları oluşturduğunu, tarımda kullanılan arsenikli böcek ilacının akciğer ve deri kanseri riskine sebep olabileceğini belirtmiştir.

Kazalar

Kontrol edilemeyen, öngörülemeyen, planlanmayan, sonuçları olumsuz olan olaylar kazalardır. Kaza yapma olasılığını arttıran ve kazaların gerçekleşmesine neden olan sebepler, işe uygun olmayan güvenlik koşulları ve makine, çevre kaynaklı nedenlerdir. Dünyada kazalar hem fiziksel hem manevi ciddi kayıplarla sonuçlanmaktadır. Bu kazaların sonucunda her yıl birçok insan hayatını kaybederken, bazı insanlarda fiziksel engelli olarak hayatına devam etmek zorunda kalmaktadırlar (Sağlam, Çetin, Kuş, 2017).

Türkiye'de tarımda çalışan nüfusun eğitim düzeyinin düşük olması ve bilinçsiz kullanılan tarım makineleri kaza riskini arttırmakta ve oluşan kazaların işgücü kaybı, maddi zararlar, ölümler ve yaralanmalar gibi olumsuz sonuçları olmaktadır (Alçayır, 2018).

1.Makine Kaynaklı Kazalar

Kazalar, makine ile çalışan işçinin makine ve bulunduğu ortam ile birlikte negatif etkileşimleri sonucunda gerçekleşmektedir .Tarımda makine kullanımında işçinin, işe uygun olmayan kıyafet giymesi, çalışılan ortamda çocuk veya başka kimsenin bulunması, makinenin çalışmasının durdurulmadan ayar yapmak için müdahalesi, bakım yapılmaya çalışılması gibi durumlar kaza riskini arttırmaktadır. Tarım makineleri üzerinde insan taşımak, kesici-delici hareketli makinelerin kullanımında yüksek devirlerde kullanım, yüksek hızla çalıştırılması kaza riskini arttıran diğer sebeplerdendir (Yıldırım, Altuntaş, 2015).

Tarım alanında oluşan iş kazalarının çoğunu traktör ve ve tarım makineleri kazaları oluşturmaktadır. Tarımda oluşan iş kazalarının sonu-

cunda gerçekleşen ölüm ve yaralanmaların sebebi sadece traktör ve tarım makineleri ile çalışırken değil, iş kazaları bunlara ek olarak makinelerin bakımı, tamiri, temizlenmesi vb. işlerde de oluşmaktadır. Türkiye'de tarım sektöründeki makine kaynaklı iş kazalarına bakıldığında, %2 tarım makinesini sökme takma işlemi, %3 park halinde, %4 makine onarımı ve tamiri, %7 si makine ayarları yapılırken, %8'i makine tıkanıklıklarını temizleme esnasında, %76 ise tarım makinelerini kullanırken iş kazaları gerçekleşmiştir (Baydaş, Altuntaş, 2017).

2. Elektrik Kaynaklı Kazalar

Tarım alanında sık görülen kazalardan biri olan elektriksel kaynaklı kazalara bakıldığında sebeplerinden ilki yüksek gerilim hatlarının varlığıdır. Makine kullanımları esnasında oluşan elektrik çarpması, uzatma kablolarının kaçakları sonucu çarpılma olması kaza oluşturabilecek diğer sebeplerdendir. Elektrik tesisatındaki problemler yangınlara dahi sebep olabilir (Yalçın ve ark., 2016).

Elektrik kaynaklı kaza oluşumunda sebepler makinelerin çalışma prensibi ve tesisatlar hakkındaki bilgi eksikliği, sistemlerin uygun ve güvenli çalışmaması, kaliteli olmayan kötü malzeme kullanılmasıdır (Çamurcu, Seyhan, 2015).

3. Hayvan Kaynaklı Kazalar

Hayvanların yakınında çalışma ile olabilecek ısırma, tekmeleme, sıkışma, çarpma ile oluşabilecek tehlikeler ve bakteri, virüs, parazit benzeri zararlılarla ve hayvanlarla temas sonucu bulaşması ile insanlarda hastalıklara neden olur. (Güğerçin, Baytorun, 2018)

Yavuz (2013) çalışmasında tarım işçilerinde sık görülen zoonoz hastalıkları şu şekilde belirtmiştir:

Bakteri kaynaklı zoonozlar: Şarbon, brusellozis, ruam, leptospirozis, tularemi vb.

Viral kaynaklı zoonozlar: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, kuduz, Batı Nil Virüsü, hantavirüs vb.

Fungal kaynaklı zoonozlar: Aktinomikozis, microsporum canis enfeksiyonu, aspergillozis vb.

Protozoal kaynaklı zoonozlar: Babeziyozis, leishmaiazis, kist hidatik, sıtma vb.

Helmintik zoonozlar: Ekinokokkozis, tenyazis, trişinozis vb.

Prion kaynaklı zoonozlar: Deli dana hastalığı

Türkiye için önemli olan zoonoz hastalıklar; tularemi, bruselloz, KKKA, kuduz, leptospirozis, leishmaniazis, kistik ekinokokkozis, şar-

bon, hantavirüs, batı nil ensefaliti hastalıklarıdır (Yavuz, 2013).

Tarım İşçileri İle İlgili Ulusal ve Uluslararası Çalışmalar

Tarım işçileri ile ilgili yapılan araştırma çalışmaları daha çok geçici ya da göçmen tarım işçileri üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar göstermektedir ki tarım işçileri çoğu zaman sağlıksız yaşam koşullarına sahiptir.

Özbekmezci ve Sahil (2004) çalışmalarında; göçmen işçilerin yaşadıkları ortamlarda duş teknesi, küvet, tuvalet taşı, lavabo gibi vitrifiye elemanları kullanımının da yok denecek kadar az olduğunu ve kanalizasyon, su ve elektrik tesisatı bulunmayan banyoların da sıkgörüldüğünü belirtmiştir. Aynı çalışmada tuvaletlerin yaşanılan alanın uzağında ve kötü zeminler veya mozaik tuvalet taşları ile yapılmış olduğu belirtilmiştir. Tarım işçilerinin sağlığını geliştirme programı kapsamında yapılan bir araştırmada ailelerin % 18,5'inin ikamet ettiği konutta mutfak bulunmadığı saptanmıştır (Şimşek 2015).

Tarım işçileri olumsuz çevre koşulları, ekonomik sebepler ve erişim sıkıntıları nedeni ile besin ve içme suyuna ulaşımda da çeşitli sorunlar yaşayabilmektedirler.

Benek ve Ökten'in (2011) tarım işçilerinde yaptıkları çalışmada işçilerin yaşadıkları en önemli sorunlardan birinin beslenme sorunları olduğu görülmüştür. Yine Şimşek'in (2015) işçilerin tarım alanında yaşadığı güçlükleri değerlendirdiği çalışmasında % 62,2'si beslenme sorunları yaşadıklarını, % 63,8'i temiz içme-kullanma suyu bulmakta zorlandıklarını ifade etmiştir.

Tarım işçilerini yaşadıkları bir başka sorun da uzun çalışma saatleridir. Uzun çalışma saatleri işçilerde çoğu zaman aşırı yorgunluk, ergonomik sorunlar, iş kazaları gibi problemlere yol açabilmektedir.

Kılıçlı (2016) kadın tarım işçilerinde yaptığı çalışmada günlük çalışma sürelerini 12,1±2,1 saat olarak belirlenmiştir. Taşçene'nin (2017) çalışmasında ise çalışma süreleri 10,6±10,3 aydır. Yapılan bir araştırmada işçilerin çalışma koşullarından kaynaklanan bel ağrısı problemini %32 oranında yaşadığı görülmektedir. Yine aynı çalışmada iş kazası geçirenlerin %16(n=62) el kol ve vücut yaralanmaları ve %15(n=56) iş makinaları sebebiyle yaralanma geçirmişlerdir (Aktuna,2017). Tarım işçileri ile yapılan bir araştırmada katılımcıların % 53,8'inin iş kazası / işle ilgili hastalık geçirdiği belirlenmiş olup; geçirilen iş kazası /işle ilgili hastalık nedenini olarak %55,1'inin tarım ilaçlarına bağlı (nefes darlığı, öksürük, baş ağrısı, kaşıntı), %48,5'inin kas/iskelet sistemi rahatsızlıkları, %20,5'inin güneş çarpması, %17,7'sinin böcek-yılan-akrep sokması, %16,8'inin düşme/çarpma, kesici/delici alet yaralanması, makine/basit alet kullanımı, servis kazasından kaynakladığı bulunmuştur (Gönültaş ve ark, 2018).

Tarımda verimi arttırmak amacı ile çeşitli zirai ilaçların kullanımı yaygındır. Ancak zirai ilaçların kullanımı işçilere yönelik yeterli önlemler alınmadığında son derece zararlı olabilmektedir.

Jallow ve ark., (2017) Kuveyt'te yaptığı çalışmada tarımda en fazla kullanılan ilaçların %54 ile insektisitler olduğunu, %26 oranında mantar öldürücüler, %14oranında nematicidler ve %6 oranında da herbisitlerin kullanıldığını belirtmişlerdir. Antalya'da yapılan bir araştırmada üreticilerin % 12,7'sinin ilaçlama ile hasat arası süreye dikkat etmedikleri, % 44,4'ünün artan ilaçlı suyu bahçenin bir kenarına boşalttıkları, boşalan ilaç kutularını % 26'sının çöpe, % 8,5'inin de çevreye attıkları bulunmuştur (Akar ve Tiryaki, 2018).

Bulut'un (2013) çalışmasında tarım işçilerinin %83,3'ün eldiven kullanmadığı ve güneşten korunmak için herhangi özel bir çaba ve önlem almadığı saptanmıştır. Tarım işçileri ile yapılan bir araştırmada katılımcıların % 18,1'inin yapılan işle ilgili kişisel koruyucu kullanmadığı belirlenmiştir. Kişisel koruyucu kullananların % 87,7'i eldiven, %79,7'si şapka, %68,7'si şapka ve eldiven, %5,5'i kişi maske kullandığını belirtirken, kişisel koruyucu kullananlardan iş için özel giysi, özel ayakkabı-çizme, dizlik, gözlük kullananın olmadığı bulunmuştur (Gönültaş ve ark, 2018).

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak; tarım işçileri çok geniş bir yelpazede ele alınabilecek ağır riskler altında çalışmakta ve onlara yönelik sistemli ve sürekli sağlık bakımının olmadığı dikkat çekmektedir.

Bu bağlamda tarım işçileri özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri içinde takip edilmeli, halk sağlığı hemşireleri tarafından izlenmelidir. Ayrıca iş yeri hemşireleri tarafından işçilerin ve işverenlerin periyodik sağlık taramaları, eğitimleri, izlem ve gerektiği durumlarda tedaviye yönlendirilmeleri önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akar, Ö., Tiryaki, O. (2018), Antalya İli'nde Üreticilerin Pestisit Kullanımı Konusunda Bilgi Düzeyi ve Duyarlılıklarının Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 13 (1), 60-70.

2. Akbaba, M. (2012), Dermatolojik Sorunlar ve Koruma. I. Tarım Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu, s67-70, 6-7 Nisan 2012, Şanlıurfa.

3. Akpınar, T., Özyıldırım, K. (2016). Trakya Bölgesi'nde Tarımsal Faaliyette Bulunan Çiftçilerin İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından Değerlendirilmesi. *Çalışma ve Toplum.* 2016/3, 1231-1270.

4. Aktuna, A. (2017), Tarım Sektöründe Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Çerçevesinde Bilgi, Tutum ve Algı Düzeyleri: Tekirdağ Süleymanpaşa Örneği. *Namık Kemal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü*, Tekirdağ.

5. Alçayır, A. (2018), Konya İli Çumra İlçesi Tarım İşletmelerinde Meydana Gelen Traktör ve Tarım Makineleri Kaynaklı İş Kazalarının Belirlenmesi. *Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Konya.

6. Aslan, S., Aybek, A. (2016), Tarımda Partikül Madde Maruziyetinin Sağlık Üzerine Etkileri, Araştırma Konuları ve Politikalar. *Tarım Makinaları Bilimi Dergisi*, 12(3), 177-189.

7. Atalay, B.I., Önsüz, M.F., Işıklı, B., Emiral, G. Ö., Ayhan, E., Metintaş, S. (2017), Mevsimlik Tarım İşçileri ve Ailelerinin Sağlık Kuruluşlarına Başvuru Tercihleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 18-26.

8. Aydın, B., Aktürk, D. (2019), Türkiye'de Organik Tarım ve İllerin Organik Tarım Açısından Kümeleme Analizi İle Değerlendirilmesi. *Academıc Studıes In Agrıculture Sciences,* 2019/2, 111-130.

9. Bakırcı, N. (2011), Tarımda Çalışanların Sağlığı ve Güvenliği. *Türk Tabipleri Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 1, 7-13.

10. Baydaş, F., Altuntaş, E. (2017), Türkiye'deki Bazı Yörelere Ait Traktör ve Tarım Makinaları Kullanımından Kaynaklanan İş Kazalarına Ait Sonuçların Değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 6(1), 33-45.

11. Baysel, B. (2013), Türkiye'de Organik Tarım Üretiminin Önemi ve Tarımsal Ürün İhracatı İçerisindeki Payı. Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü*, İstanbul.

12. Bektaş, Z.K., Mıran, B. (2005), Geleneksel ve Organik Kuru İncirin Ekonomisi Üzerine Bir Araştırma: Aydın ili örneği. *ADÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2(2), 79 - 86.

13. Benek, S., Ökten, Ş.A. (2011), Study on Living Conditions of the Seasonal Agricultural Workers: Hilvan County (Şanlıurfa) Sample. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi,* 10(2), 653-676.

14. Bilir, N. (2012), Tarım Çalışanlarında Solunum Sistemi Hastalıkları. *I. Tarım Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu*, s71-74, 6-7 Nisan 2012, Şanlıurfa.

15. Bulut, E. (2013), Mevsimlik Tarım İşçilerinin Yaşam ve Çalışma Koşullarına İlişkin Bir Saha Araştırması: Kocaali Örneği. *Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü*, Sakarya.

16. Coşkunses, F.I. (2008), Kanserojen Kimyasal Maddeler ve İş Sağlığı ve Güvenliği. İş Sağlığı Ve Güvenliği Uzmanlık Tezi, *T.C. Çalışma Ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı Ve Güvenliği Genel Müdürlüğü*, Ankara, 11-12.

17. Çamurcu, S., Seyhan, G. (2015), Tarım Sektöründe İş Sağlığı Ve Güvenliği. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 3(3), 549-552.

18. Emniyet Sert, A.A. (2018), Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) Hastalarında Solunum Sinsityalvirus (RSV) IgG ve AdenovirusIgG, Yüksek Lisans Tezi, *Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Çorum.

19. Fereli, S., Aktaç, Ş., Güneş, F.E. (2016). Mevsimlik Tarım İşçilerinin Çalışma Koşulları, Beslenme Durumları ve Görülen Sorunlar. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1 (3) , 36-47.

20. GAP Tarımda Çalışanların Sağlığı Araştırması (2013). http://ilan.harran.edu.tr/2014/gap_tarim_sagligi_arastirmasi_ve_eylem_plani.pdf Erişim Tarihi: 01.09.2020.

21. Gönültaş, T., Aytaç, N., Akbaba, M. (2018), Mevsimlik Tarım İşçilerinin İş Kazası ve İşle İlgili Hastalık Geçirme Durumlarının Araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(1), 117-126.

22. Güğercin, Ö., Baytorun, A.N. (2018), Tarımda İş Kazaları ve Gerekli Önlemler. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi,* 33(2), 157-168.

23. Gürler, A.Z. (2008), Tarım Ekonomisi (1), Ankara, *Nobel Yayın ve Dağıtım,* 105.

24. Jallow, M.F.A., Awadh D.G, Albaho, M.S., Devi, V.Y., Thomas, B.M. (2017), Pesticide knowledge and safety practices among farm workers in Kuwait: results of a survey. *Int. J. of Environ. Res. and Public Health,* 14(4), 340.

25. Kılıçlı, A. (2016), Şanlıurfa'da Mevsimlik Tarım İşçisi Kadınlarda Üriner İnkontinans Prevelansı, Tedavi Alma Durumları ve Etkileyen Faktörler. *Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Şanlıurfa.

26. Okyay, R.A. (2014). Adana ili tarım çalışanlarının Sağlık Sorunlarının ve Sağlık Hizmetinden Yararlanma Durumlarının Saptanması ile Sağlık Sunum Modellerinin Önerilmesi Araştırması. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,* Adana.

27. Özbekmezci, Ş., Sahil, S. (2004), Çukurova Yöresindeki Mevsimlik Tarım İşçilerinin Yerleşim Dokuları ve Yaşam Üniteleri. *Gazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 19(4), 375-391.

28. Sağlam, C., Cetin, N., Kus, Z. A. (2017), Assessment of Tractor and Agricultural Machinery Accidents in Kayseri Province. *Gaziosmanpasa Journal of Scientific Research*, 6, 20-34.

29. Salman M., (2019). İş Sağlığı ve Güvenliği, 2019, http://www.siirt.edu.tr/dosya/personel/isg-ders-notlari-siirt-201911415210516.pdf Erişim Tarihi 01.06.2020.

30. Şimşek, Z., (2012), Tarım Çalışanlarında Psikososyal Sorunlar ve Koruma. *I. Tarım Sağlığı ve Güvenliği Sempozyumu*, 6-7 Nisan 2012, 77-80, Şanlıurfa.

31. Şimşek Z. (2015), Mevsimlik Tarım İşçilerinin Sağlığını Geliştirme Programı 2011-2015. Harran Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı 2015.

32. Taşçene, K., Koçoğlu, D., Akın, B. (2017), Tarımda Çalışan Bir Grup Kadın İşçinin Omaha Sistemi'ne Göre Sağlık Problemlerinin Belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 148-155.

33. TBMM Meclis Araştırması Komisyonu Raporu (Mart 2015), Mevsimlik Tarım İşçilerinin Sorunlarının Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesi Amacıyla Kurulan Meclis Araştırması Komisyonu Raporu.

34. Yalçın, G. E., Yazıcı, E., Kara, F. Ö., İpekçioğlu, Ş., Yalçın, M. (2016), Tarımda İş Kazaları ve Hastalıkları. *Tarım Ekonomisi Kongresi*, 25-27 Mayıs 2016, 2049- 2056, Isparta.

35. Yavuz, H. (2013), Tarımda Riskli Sağlık Davranışları ve İlişkili Faktörler. Yüksek Lisans Tezi*, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı*, Şanlıurfa.

36. WEB 1. Tarım. https://sozluk.gov.tr/ Erişim Tarihi: 01.09.2020.

37. WEB 2. Tarım. http://www.tubaterim.gov.tr/ Erişim Tarihi: 09.04.2020.

38. WEB 3. Health. https://www.who.int/ Erişim Tarihi: 09.04.2020.

39. Yıldırım, C., Altuntaş, E. (2015), Tokat İlinde Traktör ve Tarım Makinaları Kullanımından Kaynaklanan İş Kazalarının İş Güvenliği Açısından Değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 32(1), 77-90.

Bölüm 44

PARATİROİD KANSERİNDE CERRAHİ YÖNETİMİMİZ

Ramazan GÜNDOĞDU[1]

1 Dr. Ramazan GÜNDOĞDU, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilimdalı, drramazang@gmail.com.

Giriş

Parathormonun (PTH) aşırı salınımıyla karakterize olan primer hiperparatiroidi, kalsiyum (Ca) metabolizma bozukluğu ile sonuçlanan bir hastalıktır (1). Primer hiperparatiroidi cerrahisinde patolojik etyolojiler arasında paratiroid adenomunun %80-85, paratiroid hiperlazisinin %15-20 ve paratiroid karsinomunun < %1 olduğu görülmektedir (2). Paratiroid kanseri her yaşta gürülebilmekte olup beşinci dekatta pik yaptığı bildirilmiştir (3).

Paratiroid kanserlerinde tümör boyutu genellikle 3 cm'den büyüktür (4). Bu nedenle boyunda palpabl kitlenin fizik muayenede saptanma oranı % 22-75 oranında olduğu bildirilmiştir (5). Labaratuar tetkiklerinin yaygın kullanılması ile Ca ve PTH yükseklikleri tespit edilen asemptomatik primer hiperparatiroidi sayısında belirgin artış görülmekte olup; günümüzde tanı anında hastaların sadece %20-30'unda klinik semptomatiktir (2,6).

Hastalarda PTH yüksekliği ile ilgili olarak böbrek (nefrolitiyazis, nefrokalsinoz), iskelet (kemikte ağrı, osteopeni) ve nörobilişsel tutuluma bağlı (anksiyete, depresyon) semptomlar görülebilmektedir (3). Paratiroid kanserinde klinik şüphe PTH bağımlı hiperkalsemi morbiditesinin önlemesi için erken teşhis ve zamanında tedavi sağlamak adına oldukça önemlidir (3). PK'de gerçek tanı genellikle cerrahiden sonra ve bazen de rekürrensden sonra konulabilir. PK'de lokal rekürrensi önlemek için temiz cerrahi sınır ile yapılacak rezeksiyon bilinen tek küratif tedavidir (7).

Bu çalışmada kliniğimizde paratiroid kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uyguladığımız hastaların sonuçlarının sunularak güncel literatür eşliğinde kanser yönetimimizin tartışılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod

Merkezimizde 2011-2020 tarihleri arasında paratiroid patolojisi saptanarak cerrahi uygulanması amacıyla ünitemize yönlendirilen hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Paratiroid cerrahisi sonrası patolojisi hiperplazi ve adenom olarak raporlananlar ile çoklu veri eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Patolojisi paratiroid kanseri olarak raporlanıp verilerine ulaşılan 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara preoperatif ultrasonografi ve MIBI (99mTc-sestamibi sintigrafisi) görüntülemeleri yapıldı. Hastalara paratiroid patolojisinin ve tiroid nodüllerinin durumlarına göre gerekli cerrahi prosedür uygulandı. İntraoperatif tüm dokuların frozen ile paratiroid dokusu olduğu teyit edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek yaş, cinsiyet, kan Ca, fosfor (P) ve PTH düzeyleri, görüntüleme sonuçları, operasyon endikasyonları, ek klinik durumları, uygulanan cerrahi prosedür, patolojik raporlarındaki kapsül, lenfositik, vasküler ve çevre doku invazyon bilgileri, cerrahi sınır, trabeküler ve fibröz stroma varlığı, Ki-67 değerleri, mitoz artışı, tümör boyutu

ile sekonder cerrahi gerekliliği bilgileri kaydedildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde kantitatif değişkenler ortalama ± SD, medyan, min-maks ve aralık olarak ifade edildi. Nitel değişkenler, sayı ve yüzde (%) olarak rapor edildi. Homojen ve heterojen dağılımı anlamak için Shapiro-Wilk Testi kullanıldı. Homojen dağılımlar için ortalama ve standart sapmalar kullanılırken heterojen dağılımlar için medyan ve aralık değerleri verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması 61.1 ± 12.3 (41-78) idi. Hastaların 4'ü kadın (%66), 2'si (%33) erkekti. Kan Ca, P ve PTH düzey ortalamaları sırasıyla 12.4 ± 2.4 (8.5-16.3) mg/dL, 2.8 ± 0.6 (2.3-3.6) mg/dL ve 942.6 ± 647.7 (136-1900) pg/mL olarak saptandı. Ameliyat öncesi hastalara yapılan ultrasonografi ve sintigrafilerde 4'ü sağ, 2'si sol paratiroid patolojisi ile uyumlu bulgular vardı. Amnezisi olan 1, akut pankreatit ile başvuran ve etyolojileri araştırılırken tanı konulan 1 hasta bulunuyordu. Hastalardan birine yapılan nodül ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu paratiroid malignitesi şüphesi olarak raporlandı ve opere edildi. Diğer 5 hastanın operasyon nedeni Ca yüksekliğiydi. Hastaların 3'üne (%50) minimal invaziv paratiroidektomi, kalan 3'üne (%50) total tiroidektomi+paratiroidektomi yapıldı. Hastaların 2'sine eşlik eden multinodüler guatr nedeniyle, 1'ine ise strep kas invazyonu olması nedeniyle total tiroidektomi yapıldı. Patoloji raporları incelendi. Hastaların tümünde patolojk tanı paratiroid karsinomuydu. Kapsül invazyonu 4, lenfovasküler invazyon 2, lenfositik invazyon ve kas invazyonu ise birer hastada görüldü. Paratiroid bezi cerrahi sınırı 3 hastada pozitifti. Bu hastaların ikisine TT yapıldığı, MİP yapılan diğer hastaya da ikinci seansta TT yapıldığı görüldü. Hastaların ikisine Ki-67 bakılmış ve %3-4 ile %10 olarak rapor edilmişti. Fibröz stromanın görüldüğü ve mitoz artışı saptanmadığı bakılan 1'er hastada rapor edilmişti. Spesmende belirtilen tümör ortalama çapı 2.15 ± 0.47 cm (1.2-2.7) idi (Tablo 1).

Tartışma

Paratiroid kanserleri, nadir görülen kötü huylu tümörlerdir ve primer hiperparatiroidili hastaların % 0,5-5'ininde görüldüğü bildirilmektedir. Kadınlarda daha sık görülen paratiroid adenomlarının aksine paratiroid kanserleri her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür (7). Çalışmamızda hastalarımızın çoğu kadındı (%66) ve genel yaş ortalaması 61.1 ± 12.3 (41-78) idi.

Primer hiperparatiroidinin etyolojik nedenleri arasında baş ya da boyuna alınan radyasyon, ilaçlar (lityum, diüretik) ve genetik hastalıklar

(Multipl Endokrin Neoplazi (MEN), Çene Tümör Sendromu vb.) yer alır (2). Hastalarımızın özgeçmişlerinde ek özellik bulunmamaktaydı.

Labaratuar parametrelerinden kan Ca, PTH ve ALP seviyeleri yüksektir. Kan Ca düzeyi ortalama 14 mg/dl'nin üzerinde, PTH ise normalin 40 katı yüksekliğe ulaşabilmektedir (8,9). Hastalarımızın kan Ca, P ve PTH düzeyleri ortalaması sırasıyla 12.4 ± 2.4 (8.5-16.3) mg/dL, 2.8 ± 0.6 (2.3-3.6) mg/dL ve 942.6 ± 647.7 (136-1900) pg/mL olarak saptandı. Kalsiyum ve PTH değerleri normal sınırlarda olup ultrasonografi bulgusuna göre yapılan iğne biyopsisinde malignite şüphesi saptanarak opere edilen hasta dışındaki diğer hastaların labaratuar parametreleri literatür ile uyumlu idi.

Paratiroid kanserinden kan değerleri yüksekliği ile beraber palpe edilebilen bir paratiroid bezi kitlesi varlığında da preoperatif olarak şüphelenilebilir (10). Paratiroid adenomlarında ortalama boyut 1.5 cm iken, kanserlerde 3.3 cm olarak bildirilmiştir (11,12). Strep kas invazyonu olan yalnız 1 hastada kitle palpabldı ve spesmende belirtilen genel tümör ortalama çapı 2.15 ± 0.47 cm idi. Kalsiyum metabolizması bozukluğuna bağlı osteopeni, osteoporoz, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, poliuri, polidipsi, pankreatit, peptik ülser ve anemi gibi spesifik olmamakla beraber paratiroid kanselerindede görülebilir (5). Amnezi ve akut pankreatit ile başvuran 74 ve 78 yaşlarındaki 2 kadın hastada etyolojiler araştırılırken tanı konulmuş ve opere edilmiştir.

Ultrasonografi ve MIBI (99mTc-sestamibi sintigrafisi) görüntüleme, primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroid anormalliklerinin tespiti için en çok kullanılan görüntüleme çalışmalarıdır (13). Sintigrafi malignite tayini açısından spesifik kriterleri olmamakla beraber, nüks veya metastazların saptanmasında yararları bulunmaktadır (14). Hastalarımınız görüntülemelerinde 4'ü sağ, 2'si sol paratiroid patolojisi ile uyumlu bulgular içermekte idi. Operasyonda da bu bulguların uyumlu olduğu teyit edildi. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme taramaları paratiroid kitlesini tespit etmek için yararlıdır ve çevreleyen doku yayılımı ve uzak metastazlar için faydalıdır (15). Palpabl tiroid kitlesi olan 1 hastaya boyun bilgisayarlı tomografisinde strep kas invazyonu ile kemik metastazı şüphesi ile uyumlu bulgular saptandı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin, paratiroid kanserinde maligniteyi ayırt etmede zayıf olduğu, tümör hücresi ekimi olması nedeniyle önerilmemekte olup paratiroid metastazı olduğu düşünülen dokulara yapılmasının faydalı olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (7). Hastalarımızın birinde ultrasonografi bulgusuna göre malign özellikteki nodülün tiroid / paratiroid ayrımı yapılamamış ve iğne biyopsisi uygulanmıştır. Patoloji parotirod dokusu, malignite şüphesi olarak raporlanması üzerine opere edilmiştir. Frozen inceleme genellikle güvenilmezdir. Doğru tanı, histolo-

jik incelemeyi gerektirir. Patolojik incelemede ana tanı kriterleri vasküler veya kapsüler invazyon, trabeküler veya fibröz stroma ve sık mitozları içerir (10). Mevcut bulgulardan kapsül ve damar invazyonu en spesifik, fibröz bant ise en hassas olan bulgulardır (16). Hastalarımızın tümüne intraoperatif frozen uygulanmış ve dokunun paratiroid kitlesi olduğu teyit edilmiştir. Patoloji raporlarına göre kapsül invazyonu 4, lenfovasküler invazyon 2, lenfositik invazyon ve kas invazyonu ise birer hastada görülmüştür. Fibröz stromanın görüldüğü ve mitoz artışı saptanmadığı; bakılan 1'er hastada rapor edilmiştir.

Lokal invazyon oldukça yaygındır; Hastaların yaklaşık % 15'inde lenf nodu metastazı ve % 33'ünde uzak metastaz vardır. İntraoperatif olarak paratiroid kanseri, kas, tiroid, rekürren larengal sinir, trakea veya özofagus gibi çevre dokulara yapışan veya bunlara invaze olan büyük, gri-beyaz ila gri-kahverengi bir paratiroid kitlesinin varlığı ile şüphe uyandırır. Büyümüş lenf düğümleri de mevcut olabilir (10). Strep kas invazyonu olup multiple kemik metastazı saptanan 1 hastamız mevcuttu ve unblok rezeksiyon yapıldı. Paratiroid bezi cerrahi sınırı 3 hastada pozitif saptanmıştır. Bu hastaların ikisine sınırın tiroide doğru aşıldığı total tiroidektomi yapıldığı için ek işlem uygulanmadığı; minimal invaziv paratiroidektomi yapılan diğer hastaya da ikinci seansta yapılan total tiroidektomi ile temiz cerrahi sınır sağlandığı görülmüştür. Paratiroid kanserinin tedavisi, bitişik lenf düğümlerinin (trakeoözofageal, paratrakeal ve üst mediastinal) çıkarılmasına ek olarak, tümörün ve ipsilateral tiroid lobunun unblok eksizyonu ile boyun eksplorasyonundan oluşur (17). Lateral lenf nodu metastazı varlığında modifiye radikal boyun diseksiyonu önerilir. Profilaktik boyun diseksiyonu tavsiye edilmez. Tanı postoperatif olarak konulursa, ameliyat notlarının, patoloji raporlarının, lokalizasyon çalışmalarının ve kalsiyum ve PTH düzeylerinin gözden geçirilmesine dayalı olarak ilk cerrahinin yeterliliğine ilişkin bir karar verilmelidir (10). Hastalarımızdan 3'üne (%50) minimal invaziv paratiroidektomi, kalan 3'üne (%50) total tiroidektomi+paratiroidektomi yapıldı. 2 hastaya eşlik eden multinodüler guatr nedeniyle, 1'ine ise strep kas invazyonu olması nedeniyle total tiroidektomi yapıldı. Görüntülemelerde ve intraoperatif eksplorasyonda lenf nodu saptanmaması üzerine boyun diseksiyonuna gerek duyulmamıştır.

Hiperkalsemiyi kontrol etmek için lokal olarak tekrarlayan veya metastatik hastalık için yeniden ameliyat endikedir (18). Multiple kemik metastazı olan hastamızda dirençli hiperkalsemi nedeniyle opere edilmiştir. Paratiroid kanserinde lokorejional nüks 6 ay-3 yıl içinde görülebilmektedir (4). Hastalarımızda tümör nüksü saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yabanoğlu H,Kuş M, Bağır GŞ, Sarı R, Çolak İ. İ, Arer İ, M. Yirmi yıllık primer hiperparatiroidi deneyimi: 202 hastanın tedavi sonuçlar. Endokrinolojide Diyalog. 2019,16(1):9-15.
2. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):593-607.
3. Duan K, Mete Ö. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. Turk Patoloji Derg. 2015;31 Suppl 1:80-97.
4. Solmaz ÖA, Böyük A, Pehlivan S, Banlı O, Yekeler H. Retrosternal yerleşimli paratiroid karsinomu: olgu sunumu. Ulusal Cerrahi Dergisi 2009;25(3):125-128.
5. Kahramanca Ş, Şeker G, Özkardeş A, Arıkök AT, Küçükpınar T, Kılıç M. Paratiroid Kanseri: 4 Olgunun Sunumu. Ortadoğu Medical Journal. 2012;4(3):137-143.
6. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):238997.
7. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, Suárez C, Owen RP, Bradford CR, Mäkitie AA, Shaha AR, Bishop JA, Rinaldo A, Ferlito A. Parathyroid cancer: An update. Cancer Treat Rev. 2020 Jun;86:102012.
8. Giessler GA, Beech D. Nonfunctional parathyroid carcinoma. J Natl Med Assoc 2001;93:251-255.
9. WHO Classification of tumor pathology and genetics tumors of endocrin organs. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. IARC Press, Lyon. 2004:124-127.
10. Lal G, Clark OH, 2019, F.Charles Brunicardi, Shwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition, p:1677. McGraw-Hill Education eBooks.
11. Harach HR. The parathyroid. In: Lloyd RV, ed. Endocrine Pathology: Differential diagnosis and molecular advances. TOTOWA, NJ: Humana Pres; 2004:109-122.
12. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1999 Aug 1;86(3):538-44.
13. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2012 Oct;8(10):612-22.
14. Fang SH, Lal G. Parathyoid cancer. Endocr Pract. 2011;17(1):36-43.

15. Takumi, Y. Fukukura, H. Hakamada, H. Nagano, Y. Kumagae, H. Arima, Nakajo A, Yoshiura T. CT features of parathyroid carcinomas: comparison with benign parathyroid lesions. Jpn J Radiol, 2019;(37).380-389.

16. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. World J Surg. 2009;33(11):2343-2354.

17. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 2016;39:595-606.

18. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, Schwanauer LE, Olson KA, Klassen P, Bilezikian JP. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3803-3808.

Tablo 1: *Hastaların ayrıntılı verileri*

Hasta	1	2	3	4	5	6
Yaş	74	54	61	78	59	41
Cins	K	E	K	K	K	E
Ca (mg/dL)	12.9	6.3	8.5	13.6	12.7	10.4
P (mg/dL)	2.6	2.3	3.6	2.4	2.2	3.9
PTH (pg/mL)	336	1670	136	898	716	1900
Görüntüleme	Sağ üst	Sol alt	Sol üst	Sol alt	Sağ alt	Sol üst
Endikasyon	Ca ↑	Ca ↑	İİAB'de malign?	Ca ↑+ MNG	Ca ↑	Ca ↑
Ek klinik	Amnezi	Dirençli hiperkalsemi	-	Akut pankreatit	-	-
Cerrahi	MİP	TT+P	TT+P	TT+P	MİP	MİP
Patoloji						
İnvazyon Kapsül	+	+	-	+	+	+
Lenfositik	-	+	+	-	-	+
Vasküler	-	+	-	-	-	+
Çevre doku	-	Kas	-	-	-	-
Paratiroid Cerrahi sınırı	-	+	-	+	+	-
Trabeküler /fibröz stroma	by	by	by	by	by	+
Ki-67 %	by	10	by	by	by	3-4
Mitoz artışı	by	by	by	by	by	Yok
Tümör çapı (cm)	2	2.4	1.2	2.3	2.3	2.7
Sekonder cerrahi	-	-	-	-	TT	-

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, MİP: Minimal invaziv paratiroidektomi, TT: Total tiroidektomi, P: Paratiroidektomi, by: Bilgi yok MNG: Multinodüler guatr

Bölüm 45

KANSER VE ONKOGENLER

Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇCİ[1]

1 Doç. Dr. Ayşe Dilek Özşahin Kireçci, Bitlis Eren Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

GİRİŞ

Kansere bağlı can kayıpları ciddi bir sorundur ve hastalıklar içinde kanser nedeniyle ölümler dünya genelinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sıradadır. Basit olarak kanser kontrolsüz hücre bölünmesi olarak adlandırılır. Kanser oluşumu, genetik veya epigenetik nedenlerle protoonkogenlerin işlevsellik kazanması ve tümör baskılayıcı genlerin işlevselliğini yitirmesi sonucunda açığa çıkmaktadır. Kansere neden olan genler; hücrenin doğal yapısında mevcut olup hücrenin yaşamsal tüm süreçlerinde etkili olan ve kendi iç dengesini (homeostasi) kontrol eden proteinleri kodlar. Protoonkogenlerin mutasyonlar, reorganizasyon ve ifade artışları gibi varyasyonlar ile işlevsel özellikli baskın onkogenler meydana gelir. Açığa çıkan bu onkogenler kanser fenotipinin başlaması ve sürdürülmesi için gereklidir. Tümör inhibe edici gen düzenlenmelerinin kanser oluşumundaki rolü ise normal gen işlevinin kaybı şeklindedir. Bu işlev kaybı ise mutasyonlar, delesyonlar, gen ifadesinin artışı veya yeniden regülasyonu ile meydana gelebileceği gibi yapısal bozukluk olmadan kalıtımsal genetik materyale bağlı olarak, değişik şekilde ifade edilmesi veya diğer viral ve hücresel onkogenlerle etkileşim sonucu da ortaya çıkabilir [1].

Kansere neden olan genlere onkogenler denir. Onkogenler, protoonkogenlerin değişimi sonucu ortaya çıkar. Protoonkogenler mutasyon, kromozomal yer değiştirmeler ve gen ifadesi artışı sonucu aktive olur ve onkogen haline geçerler. Kansere neden olan genler, iki gruba ayrılır: onkogenler: *c-myc, L-myc, N-myc, ras, erbB–1, erbB–2* ve tümör baskılayıcı genler: *p53, Rb, p16, FHIT, bcl–2* olarak sınıflandırılırlar [2].

Hücre bölünmesini kontrol eden, tümöre yol açabilecek onkogenler ile tümör gelişmesini önleyen tümör baskılayıcı genler arasındaki denge önemlidir. Şimdiye kadar yaklaşık 50 tümör baskılayıcı gen ve 100'ün üzerinde onkogen tanımlanmıştır. Hücre büyümesi ve bölünmesinde tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerin rol alması nedeniyle, kanser, hücre döngüsünün bozulduğu bir hastalık olarak kabul edilebilir [2].

Halen Dünya'da 17,5 milyon insanın kanser hastası olduğu ve bu sayının 2020 yılında 50 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Önümüzdeki 25 yıl boyunca, vakaların 2/3'ü Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, Dünya'da 300 milyon yeni kanser vakası ve 200 milyon kansere bağlı ölümün olacağı tahmin edilmektedir [1].

Kanser

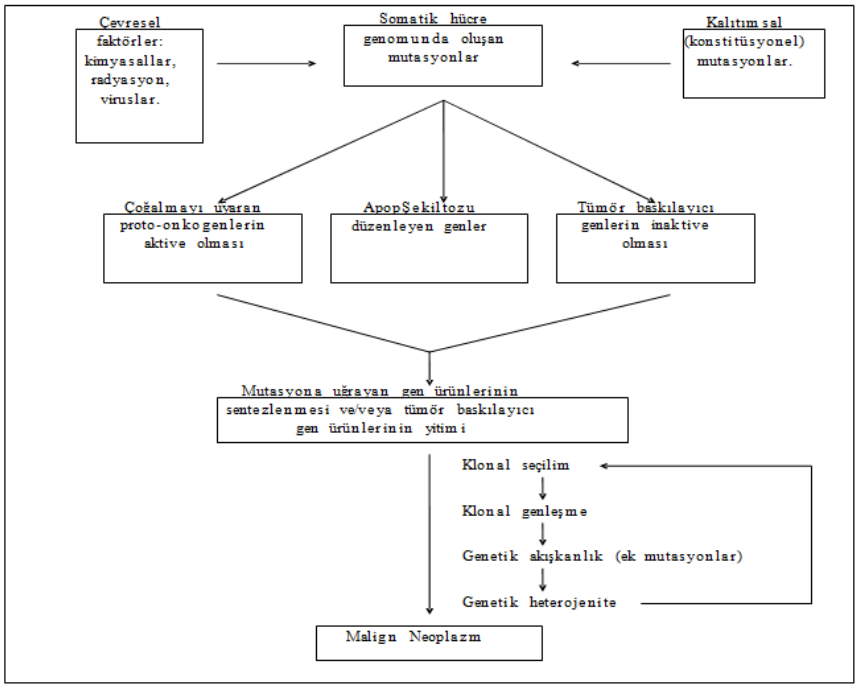
Kanser, hücrelerin anormal ve kontrolsüz büyümesi ile karakterize edilen bir hastalıktır. Tarihte ilk tanımlamasını Hippoc-

rates meme kanseri ile yapmıştır [3]. Yunanca, karkinos, teriminden türevlenen kanser terimi, ilk kez Galen tarafından kullanılmıştır [4].

Son yıllarda kansere bağlı ölüm oranlarında görülen artış konuyu daha önemli hale getirmektedir. Özellikle 20. yüzyılın başından itibaren tüberküloz dahil enfeksiyon hastalıklarında ölümlerin azalması, birçok batı ülkesinde kalp hastalıkları ve kanserden ölümleri, ölüm nedeni sıralamasında birinci ve ikinci sıraya çıkarmıştır [5]. İstatistikler kanserin toplumun 1/3'ünden fazlasını etkilediğini ve bütün ölümlerin yaklaşık %20'sinin nedeni olduğunu göstermiştir [6]. Ülkemizde de 0-1 yaş grubu dışındaki ölümlerde kansere bağlı can kayıpları ikinci sıradadır ve bu ölümlerin de %10'u kansere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [7].

Kanser tipik olarak bir hücreden köken alır. Dolayısıyla vücuttaki her doku veya organda kanser gelişimi muhtemeldir. Buna bağlı olarak da kanserler kökenlendiği doku veya organlara göre adlandırılırlar. Kanserin esas olarak üç tipi vardır: Bunlardan sarkoma kemik, kas ya da bağ doku gibi mezenşimal dokulardan köken alır. Bir diğeri ise; bağırsak mukozası, bronşlar veya meme kanalları gibi epitel dokulardan köken almaktadır. Üçüncü tip olan hemapoetik ve lenfoid kanserler ise lösemi ve lenfoma gibi kemik iliği, lenfatik sistem ve periferik kan boyunca yayılım gösteren tiptir [8].

Kanser bulaşıcı bir hastalık olmayıp nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte iki tip faktöre bağlanmaktadır: Genetik faktörler ve çevresel faktörler [9]. Çevresel faktörler arasında; kötü beslenme alışkanlığı, sigara, alkol, UV ışınlara fazlaca ve kontrolsüz şekilde maruz kalma, katran, asbest, boya maddeleri gibi çeşitli kimyasal maddeler, bir takım virüsler, hava kirliliği ve radyasyon sayılabilir. Birçok kanser türü multifaktöriyel kalıtımın özelliklerini gösterir. Mutasyonlar sonucu meydana gelen değişimlerle ilişkili kanser oluşum süreci, karsinogenezis ya da onkogenezis olarak isimlendirilir (Şekil 1) [10]. Hücre kontrolünün bozulup kanser ortaya çıkıncaya kadar geçen süreç, kanser türlerine göre değişkenlik göstermekte olup ortalama 15-20 yıldır [11].



Şekil 1. Kanser patogenezini şematik olarak gösteren sadeleştirilmiş akış diyagramı (Modifiye edilerek, Robbins, 1996'dan uyarlanmıştır).

Mutasyonların gen ifadesini değiştirmesi tüm kanserlerin ortak özelliğidir. Sağlıklı bir hücrenin tümör gelişimi sürecindeki ilk aşama, somatik hücre genomundaki değişikliklerdir [11]. Birçok kanser türünde mutasyonlar somatik hücrelerde oluşur ve eşey hücreleriyle gelecek kuşaklara aktarılamazlar. Somatik mutasyon, genetik olarak değişime uğramış hücrenin klonal olarak büyümesine neden olur. Kanser olgularının %1'inde, eşey-kök hücrelerinin bazı genlerinde meydana gelen mutasyonlar gelecek kuşaklara aktarılır ve bu sayede gelecek kuşağın kansere yatkınlığı ortaya çıkar [12].

200 yıldan fazla süredir kanserin aile içerisinde sürebileceği bilinmektedir. Kalıtımın net ve ayırıcı özelliği birçok ailevi kanser formları için geçerli değildir. Hastalar kansere sebep olan genin sadece bir mutant allelini kalıtım yoluyla alırlar ve bu gen kansere yakalanmaya yatkın hale getirir. Sonuç olarak kişi, başlı başına mutant allele, diğer genlerdeki mutasyonlara ve çevresel faktörlere de bağlı olarak yüksek ihtimalle kansere yakalanır. Bu çeşitlilik, hastalığın başlangıç yaşına ve şiddetine etki edebilir[12].

Bazen kalıtsal mutasyonlar kanser oluşması için tek başına yetersiz kalır. Kanser oluşumunun tamamlanması ve homozigot genlerin oluşması için homolog lokuslarda ilave somatik mutasyonlar gerekmektedir. Kanser ile ilgili genomik değişimler tek nükleotidin değişimi gibi küçük ölçekte veya virüs genomunun hücre genomuna katılımı, kromozom kazanımı ya da kaybı ve kromozomun yeniden düzenlenmesi gibi büyük ölçekte olabilir. İnsan tümörlerinin büyük çoğunluğu kromozomal değişikliklerle karakterizedir. Her ne şekilde olursa olsun, kanser hücre seviyesinde genetik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir [12].

Kanser, hücre bölünmesini kontrol eden genlerde meydana gelen değişimler sonucunda ortaya çıktığı için kanserin meydana gelmesinde, genetik değişiklikleri meydana getiren moleküler sistemler ile bu moleküler sitemlerle ilişkili olan çevresel faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Kanser apoptozis üzerine etkili olan genler, tümörleri inhibe eden genler, DNA'yı tamir eden genler ve protoonkogenlerdeki bozulmalara bağlı olarak ortaya çıkan patolojik bir durumdur.

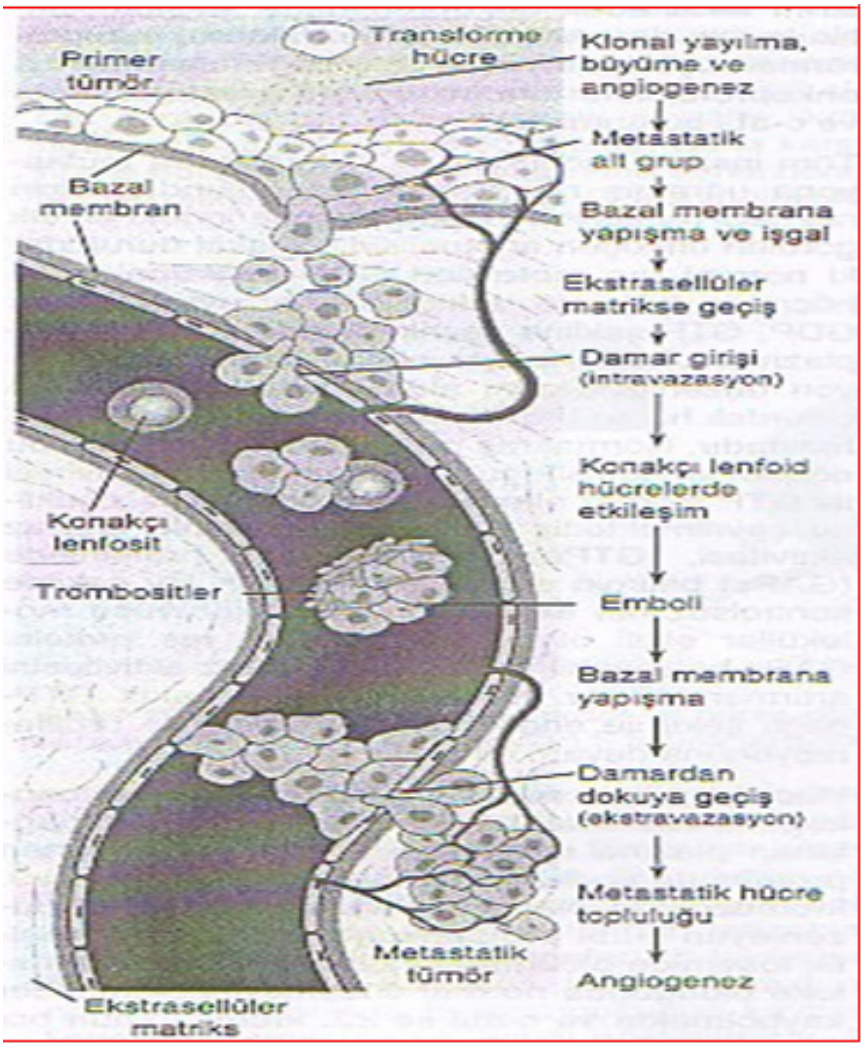
Hücrenin çoğalması, farklılaşması veya ölümünde etkili olan genlerdeki bozukluklar sonucu tümör oluşur. Tümör hücrelerinin normal hücrelere oranla büyüme hızları daha yüksek olup habis (malign) özellik gösterme, kontrolsüz büyüme ve bitişik dokulara veya uzak-yakın dokulara yayılabilme (metastaz) özellikleri sebebiyle ile sağlıklı hücrelerden ayırt edilirler. Metastaz genellikle kanser hastalarında ölüme neden olur [13].

Metastatik hücreler kılcal damar yatağında kalıcı hale gelene kadar dolaşım içinde taşınırlar. Normalde bu hücrelerin %99'dan fazlası ölür. Hayatta kalan hücreler ise kılcal damar yatağına yakın olan komşu dokuları istila eder ve ikincil tümörü oluşturmak için bölünmeye başlar. Tümör hücreleri, yeni bir bölgeye geçebilmek için kılcal damarların veya lenf damarının iç duvarını saran epitel hücre tabakasına geçer ve epitel hücrelerinin çevresindeki hücre dışı matrikslerin içerisine yerleşirler.

Hücre dışı matriks, dokuları birbirinden ayıran protein ve karbonhidrat ağı olup doku büyümesi ve hücre göçünü engelleme işlevleri görür. İkincil tümörün oluşabilmesi için metastatik hücreler membran kaidesinde yer alan proteinleri parçalayıcı bir enzim salgılar ve bu sayede hareket edebilecekleri bir boşluk oluştururlar [12].

Metastaz, matriks-kesici enzimleri kodlayan veya düzenleyen genlerle kontrol edilebilir. Son yapılan çalışmalar, *metalloproteinaz'*lar olarak adandırılan protein-kesen enzimlerin hücre istilası için gerekli olduğunu göstermiştir. Yüksek metastatik yeteneğe sahip olan tümör hücreleri, daha düşük

metastatik özelliğe sahip tümör hücrelerinden daha fazla miktarda *metalloproteinaz* üretirler. Aktive edilmiş *metalloproteinaz*'lar, *metalloproteinaz*'ların doku baskılayıcısı (TIMP; Tissue Inhibitors of *Metalloproteinase*) tarafından baskılanırlar. Normal hücreler, TIMP üretmekte ve böylece *metalloproteinaz*'ların aktivitesini baskılamaktadırlar. Tümör hücrelerinde, TIMP moleküllerinin sayısı *metalloproteinaz* moleküllerinin sayısından fazla olduğu zaman TIMP, *metalloproteinaz*'ları baskılar (Şekil 2) [12]

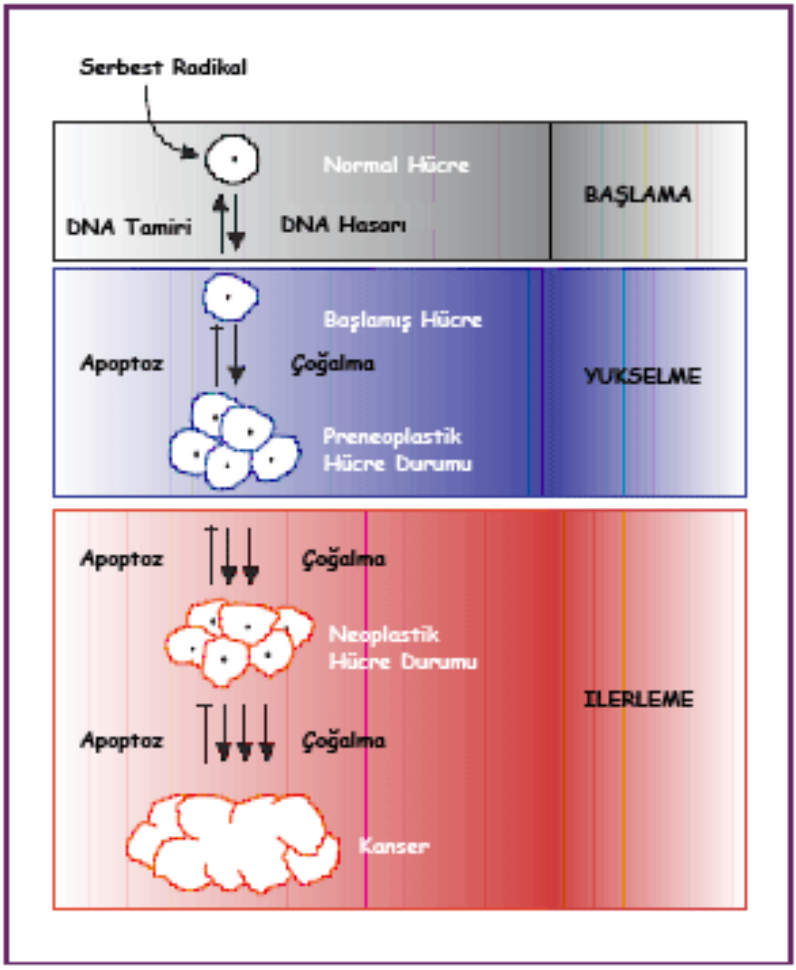


Şekil 2. Metastaz ve kanser oluşumu

Kanser gelişimi başlama, yükselme ve gelişme aşamalarından oluşur (Şekil 3) [14]. Başlangıç aşaması için, DNA'da ölümcül olmayan bir mutasyonun bulunması ve bu mutasyonu takiben hasarın kalıcı

hale gelmesi için en az bir kez DNA sentezinin gerçekleşmiş olması gerekir [15]. Yükselme aşaması ise başlatıcı hücrelerin, hücre çoğalmasının uyarılması ve/veya programlanmış hücre ölümünün engellenmesi ile çoğalmalarıdır. Bu aşamada devam eden tümör yükseltme sınırları gerektirir, bu nedenle geri dönüşümü mümkündür [16].

Kanser gelişiminde son aşama olan gelişme aşamasında hücreleri preneoplastik aşamadan neoplastik aşamaya götürecek hücresel ve moleküler değişiklikler görülür. Bu nedenle geri dönüşümsüz aşamadır; biriken genetik hasarlar hücrenin iyi huylu (benign) halden kötü huylu (malignant) hale geçişine neden olur. Gelişme aşaması, genetik kararsızlık, kromozom yapı ve bütünlüğünün bozulması ile karakterize edilir [17].



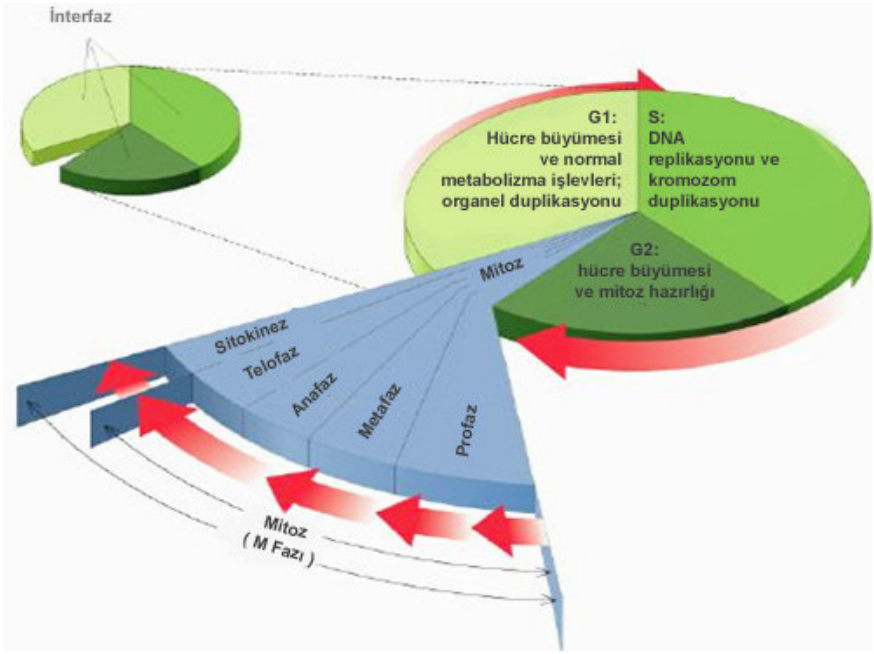
Şekil 3. Kanser oluşum sürecinin aşamaları [18]

Hücre döngüsü ve kanser

Hücre döngüsü, çoğalmaya başlama üzere uyarılan bir ökaryotik hücrede meydana gelen ve çeşitli biyokimyasal olayların ve morfolojik varyasyonların oluştuğu bir dönemdir [19]. İnterfaz ve mitoz (M) olmak üzere iki kısımdan oluşur (Şekil 4).

İnterfaz; G1, G2 ve S fazından oluşur. Normalde G0 fazı hücre döngüsü içerisinde yer almaz ve G0 fazında döngüyü tamamlayarak döngüden çıkan hücreler bulunur. Bu fazda hiçbir zaman bölünme olmaz. Hücreler çoğunlukla protein sentezi ve salgılanması ile meşguldür. Hücreler bölünme uyarısını aldıktan sonra G0 fazından çıkarak döngünün ilk fazı olan G1 fazına girerler. G1 fazında RNA ve DNA sentezi için gerekli enzimlerin sentezi yapılır. S fazında DNA sentezi gerçekleşir ve hücrenin DNA içeriği iki katına çıkartılır. G2 fazında ise DNA sentezi tamamlanır, kromozomlar kendini eşler ve çekirdek zarının parçalanması ile mitoz bölünmenin başlamasına öncülük eder. Hücrede mutasyonların en çok ortaya çıktığı dönemler S ve G2 fazlarındadır. S fazı ne kadar uzun olursa mutasyon oluşma ihtimalide o kadar artar [12].

Mitoz (M) fazı; profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olmak üzere 4 farklı fazdan oluşur. M fazında hücre bölünmesi gerçekleşir ve sitoplazma bölünmesi (sitokinez) ile döngü tamamlanır. Mitoz ile çoğalan hücrelerin bölünme kapasiteleri sınırlıdır. Hücrelerdeki bu programlı fizyolojik yaşlanma ve ölüm mekanizmasına apoptoz denir. Apoptoz mekanizmasının bozulması kanser oluşumunun temelidir [12].



Şekil 4. Hücre döngüsü ve bölümleri [20]

Hücre döngüsünde oluşan bir hasar, yeni faza geçmeden önce, bir önceki fazdan gelen hata tamir edilmeden döngüye devam edilemez. Bu nedenle döngü G1 fazından S fazına (G1/S kontrol noktası) ve G2 fazından M fazına (G2/M kontrol noktası) geçiş olmak üzere iki noktada kontrolden geçirilir.

G1/S kontrol noktasında, DNA sentezi için uygun hücre dışı sinyaller ve tüm mekanizmanın kontrolü yapılır. DNA replikasyonu başlamadan DNA'nın hatasız olduğundan emin olunur. Eğer herhangi bir hata varsa hücre döngüsü yavaşlatılır ve tamir yapılır. Tamir edilemiyorsa hücre apoptoza gönderilir [12]. Bu nedenle hücrenin geri dönüşümü olmayan bir noktasıdır ve birçok kanser türünde bu noktada kayıplar vardır [21-23].

G2/M kontrol noktası mitoza girmeden hemen önce oluşacak yeni hücrelere hatasız DNA kopyalandığından emin olmak için yapılır. Aynı zamanda mitozun sorunsuz tamamlanabilmesi için gerekli tüm proteinler, iğ ipliklerini oluşturacak tüm materyaller eksiksiz olarak tamamlandıysa hücrenin mitoza girmesine izin verilir. Bu geçiş dönemlerinde hatalar varsa düzeltilir. Büyümeyi durduran sinyaller ile büyümeyi tetikleyen sinyaller arasındaki denge, hücrenin döngüyü tamamlamasına ya da sonlandırmasına karar verir [13]. Bu

kontrol noktalarında oluşabilecek kusurlar kansere neden olabilir [20, 21-23].

Hücrede iki tip gen ailesi kansere sebep olabilmektedir; onkogenler ve tümör baskılayıcı (süpressör) genler. Bu genlerin kanser oluşum sürecindeki etkileri birbirinin tersidir.

PROTOONKOGENLER

Protoonkogenler; hücrelerde meydana gelen büyüme ve değişimlerinde görev alan büyüme etkenleri ile bu etkenlerin sinyal transdüksiyonunda etkili olan çekirdekteki kopyalama etkenleri, sitoplazmik proteinler ve reseptörler gibi bazı protenleri kodlayan genlerdir [24–26, 27–29]. Protoonkogen adı verilen normal genler, çeşitli sebeplerle aktif hale geçerek farklı protein sentezlerine ya da aşırı protein üretimine neden olur. Aktive olan protoonkogenlere onkogen, kodladıkları proteinlere de onkoprotein adı verilmektedir. Protoonkogenler tarafından kodlanan proteinler genel olarak hücre sinyal iletim yolunda ve hücre büyümesinin düzenlenmesi gibi önemli hücresel faaliyetlerde yer almaktadırlar [26, 29-31].

Çok sayıda benzer onkogen, insanlardan mayalara kadar değişik canlılarda bulunabilir [24,25,32]. Bunun sebebi protoonkogenlerin hücrenin hayatsal faaliyetlerini düzenleyen genlerden olmasıdır. Protoonkogen ürünleri; büyüme etkenleri (EGF, IGF gibi), büyüme etken reseptörleri, sinyal ileticiler (*ras* geni ürünü $P21^{ras}$ gibi), transkripsiyon etkenleri gibi görevlerde yer alırlar [29]. Her bir protoonkogen, hücre döngüsü boyunca ya da belli bir dokunun gelişiminin hassas bir noktasında farklı şekilde ifade edilen proteinleri meydana getirir.

Protoonkogenlerin Onkogenlere Dönüşümü

Hücrelerin normal büyüme ve farklılaşma süreçlerinde rol oynayan protoonkogenlerin, onkogenlere dönüşmesiyle kanser oluşabilir [33]. Protoonkogen ifadesini ve yapısını değiştirerek aktif hale getirn ve protoonkogenleri onkogen haline getiren mutasyonlar mevcuttur [34]:

Nokta mutasyonları

Protoonkogenler meydana gelen nokta mutasyonları ile tek bir aminoasit değişimi sonucunda onkogenik aktivite kazanabilirler [32, 35, 36,]. Nokta mutasyonları sonucu bazen tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonları ortadan kalkabilir [37]. Protoonkogen aktivasyonunda en yaygın görülen nokta mutasyonu transisyondur, daha az yaygın görüleni ise transversiyondur [32, 37]. Nokta mutasyonları ile hücre dışı sinyallerle düzenlenme yeteneğini kaybetmiş bir protein oluşur [29]. *ras* protoonkogen mutasyonu buna en iyi örnektir. *ras* normalde sinyal

iletimini açıp-kapatan bir moleküldür, ancak geçirdiği nokta mutasyonu sonucu hücreyi kontrolsüz bölünmeye doğru götüren sinyal yolunun sürekli açık kalmasını sağlar. Akciğer, tiroit, kalın barsak ve pankreas kanserlerinin 1/3 kadarında *ras* mutasyonları gözlenmiştir [29].

Promotor ilavesi ve gen ifadesinin artması

Protoonkogen aktivasyonlarının bir kısmı bu genlerin ifadelerinin fazla miktarda artması ile de ilgilidir [35]. Kemirgenlerde *myc* protoonkogen promotoruna retrovirüs eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmada, *myc* protoonkogeni aktivasyonu ile sonuçlanmış ve kemirgende T hücre lösemisi gerçekleşmiştir [38, 39]. Birçok onkogenin ifade artışı ile, gen kopya sayısında ya da gen ifadeleme seviyesindeki artışla işlevsel hale gelip kansere sebep olduğu gösterilmiştir [30, 39]. Fare osteosarkoma hücrelerinde, meme kanseri ve meme kanserli hücre hatlarında *myc* ifade artışı ve kanserleşme arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir [40]. İnsan glioma ve sarkoma kanserlerinde amplifikasyona uğrayan genlerden bir diğeri de 12. kromozomda bulunan *MDM*2 (mouse double minute) genine homolog olan gen olup bazen aynı kromozomda yer alan *CDK*4 geni ile birlikte amplifikasyona uğradığı tespit edilmiştir [37, 39, 41].

Kromozomal translokasyonlar

Birçok tümör hücresinde, onkogen bölgesinde geniş çaplı translokasyonlar ve diğer kromozom anormallikleri meydana gelmektedir [30]. Kromozom translokasyonlarında, kromozomun bir bölgesi koparak yer değiştirir [30]. Protoonkogen içeren iki kromozom parçasının translokasyon sonucunda birleşmesi, onkogen oluşumuna neden olabilir [35].

Gen ifadelenmesi değişimine en iyi örnek olarak Burkitt Lenfoması ve fare *c-myc* geninin translokasyonlarla immünglobilin genlere eklenmesi verilebilir [35].

Translokasyonların protoonkogenlerin biyokimyasal faaliyetlerini etkileyen değişimine verilecek en önemli örnek, kronik miyleositik lösemi hücrelerini belirleyen filadelfiya kromozomudur [35]. Translokasyon sonucu genin yeni yerleştiği bölge, devamlı uyarı alan bir genin düzenleyici bölgesinin kontrolü altında ise sürekli uyarılacaktır [24]. *Myc* geni lokusunun yakınında veya içinde yaygın olarak bulunan translokasyonlar *Ig* geninin transkripsiyonuna neden olmaktadır [30, 39]. Lösemi, lenfoma ve tümörlerde belirlenmiş olan translokasyonlar, promotor bölgeleriyle çok yakın olan protoonkogenlerin aktivasyonuna neden olmaktadır [35, 30, 39].

Çizelge 1. Proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşümü

MEKANİZMA	***-onc***
Nokta mutasyon	*ras*
Tranlokasyon	*Abl*
Gen ürününün aşırı ifade edilmesi	*c onc*
Viral katılım (insersiyon) ile yeni promotor	*mos,myb*
Viral katılım ile yeni etki art tırıcı (enhancer)	*Myc*
Proto-onkogenlerin arttırımı (amplifikasyon)	*Myc*

Gen Amplifikasyonu

Çeşitli tümörlerin belli genlerinin amplifike olabileceği ilk kez metotraksat tedavisi sürecinde belirlenmiştir. Dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan metotraksata cevap olarak dihidrofolat redüktaz geni amplifiye olarak enzim aktivitesinde artış sağlamaktadır. Meme adenokarsinomlarında erb-B2 onkogeninin amplifiye olduğu görülmüştür.

Promotor ve Arttırıcı İlavesi

Retrovirüslerin bazıları onkogen bulundurmamalarına rağmen kanser oluşumuna sebep olabilir. Onkogen bulunduran retrovirüslere nazaran onkogen taşımayan retrovirüsler daha uzun zaman aralığında kanser oluşturur. Virüsün enfekte ettiği hücrede zıt transkriptaz etkisiyle viral RNA genomunun tamamlayıcı bir DNA kopyası (cDNA) sentezlenir ve konakçı hücrenin genomu ile birleşir. Bazen viral cDNA konakçı hücre DNA'sı üzerinde önemli bir gene yakın şekilde yerleşir. Bunun sonucunda bu gen için organizatör görevi yapar. Örneğin; tavuk B lenfositleri bazı avian lösemi virüsleri ile enfekte olduğu zaman, viral cDNA, myc geni yakınında konakçı hücrenin DNA'sıyla birleşir. Viral cDNA bu pozisyonda myc geni için organizatör gibi rol oynar ve myc geninin aktifleşmesine sebep olur.

ONKOGENLER

Peyton Rous, 1911 yılında tümör tipi bilinen civcivden sağlıklı civcive aktarıldığında benzer tümörün gelişimine neden olan bir etkeni ortaya çıkarmıştır [35,42]. Farklı çalışmalar ise bu etkenin bir retrovirus olduğunu ortaya koymuştur ve *v-src* olarak isimlendirilen bu genin hem tümöre özgü olduğu ve hem de tümörün oluşumundan sorumlu olduğunu belirlenmiştir [41]. Retrovirüslerde bulunan ve sağlıklı

hücreleri kanser hücrelerine dönüştürebilen bu genler "onkogen" olarak isimlendirilmiştir [6].

Onkogenler, doğal veya yapay şartlarda hücreleri kanser hücresine dönüştürebilir [36, 43]. Onkogenler bugüne kadar çalışılan bütün omurgalı türlerde bulunmuştur [42, 44]. Onkogenler bütün çok hücreli hayvanlarda bulunmakta, fakat bitkilerde veya protozoonlarda bulunmamaktadır [45].

Hücresel onkogenlere *c-onc* genler, viral karşılıklarına *v-onc* genler adı verilmektedir [43-46]. İnsan kanser hücrelerinde onkogenlerin gösterimi ilk kez DNA-aracı olunan gen aktarımı tekniği ile gösterilmiştir. Bu teknik, bir kanser hücresinden verici DNA' nın, NIH73T3 olarak isimlendirilen ölümsüzleştirilmiş bir hücre soyu olan kemirgen hücrelerinin alıcı bir türünü transforme edebilme yeteneğini doğrulamıştır. Tümör örneklerinde onkogenlerin varlığını belirleyen bu analiz, moleküller kopyalama teknikleri ile onkogenlerin izolasyonunu da mümkün kılmıştır. Kanserli hücrelerden elde edilen DNA, NIH/3T3 fibroblast veya C2 Miyoblast hücreleri gibi kültür hücrelerine aktarılarak genin transformasyon mekanizması tanımlanmıştır. Gen transfer tekniği ile izole edilmiş ilk insan onkogeni idrar kesesi kanseridir [40, 41, 46–49].

Gen transfer çalışmaları ile tanımlanmış çoğu onkogen, retrovirüsler tarafından transforme edici onkogenlere oldukça benzerdir. Bunlar arasında en göze çarpan veya önemli olan, gen transfer analizi ile çeşitli insan tümörlerinden izole edilmiş olan *ras* onkogen ailesinin üyeleridir [40, 41, 46–50].

İnsan onkogenlerinin nükleotid dizilerinin tamamına yakını tanımlanmıştır (Çizelge 2) [33]. Bunlar arasında *c-mos, H-ras, K-ras, N-ras, c-sis*, ve *c-myc* onkogenleri sayılabilir [51,52]. Hücresel onkogen yapıları viral benzerlerine oldukça fazla benzerlik göstermektedir.

Onkogenler baskın (dominant) özelliktedir. Protoonkogen allelerden birinde meydana gelecek olan mutasyon, hücre döngüsünde önemli fonksiyonel bir sinyal molekülü veya anti-apoptotik bir fonksiyon kazanması için yeterlidir [29].

Çizelge 2. Onkogenler [33]

Tanımlama Protein Onkogenler Kanser	Metodu		Aktivasyon Kromozom Mekanizması Fonksiyonu Büyüme	
Faktörleri				
v-sis	22ql2.3–13.1	Dizi homolojisi	Glioma-Fibrosarkoma	Devamlı üretim	PDGF- B zinciri
int2	11ql3	Proviral entegrasyon	Meme kanseri	Devamlı üretim	FGF ailesinin üyesi
KS3	11q13.3	DNA transfeksiyon	Kaposi'nin sarkoması	Devamlıüretim	FGF ailesinin üyesi
HST	11q13.3	DNA transfeksiyon	Mide karsinoması	Devamlı üretim	FGF ailesinin üyesi
Büyüme Faktör Reseptörleri				
Tirozin kinaziar: integral membran proteinleri				
EGFR	7p11–1.3	DNA İfade Artışı	Squamus hücre Kanseri	Gen İfade Artışı	EGF reseptör
v-fms	5q33–34 (FMS)	Viral homoloji	Sarkoma	Devamlı aktivasyon	CSF1 reseptörü
v-kit	4q11–21 (KIT)	Viral homoloji	Sarkoma	Devamlı aktivasyon	Kök hücre Faktörü reseptörü
v-ros	6q22 (ROS)	Viral homoloji	Sarkoma	Devamlı aktivasyon	?
MET	7p31	DNA transfeksiyon	MNNG-muamele edilmiş İnsan osteokarsinoma hücre soyu	DNA yeniden-düzenlenme/ ligand-bağımsız Devamlı aktivasyon (füzyon proteinler)	HGF/SF reseptörü
TRK	1q32-41	DNA transfeksiyon	Kolon/tiroit karsinomala	DNA yeniden-düzenlenmeleri; ligand-bağımsız Devamlı aktivasyon (füzyon proteinler)	NGF reseptörü
NEU	17q 11.2—12	Nokta mutasyonu/ İfade Artışı	Nöroblastoma	Gen ifade artışı	?
RET	10q11.2	DNA transfeksiyon	Göğüs karsinoma Tiroit karsinomaları	DNA yeniden-düzenlenmeleri	
Membran ile ilişkili olan G proteinleri				
H-RAS	11pl5.5	Viral homoloji/ DNA transfeksiyon	Kolon, akciğer, pankreas karsinomaları	Nokta mutasyonu	GTPaz
K-RAS	12p11–12.1	Viral homoloji/ DNA transfeksiyon	AML, tiroit karsinoma, melanoma	Nokta mutasyonu	GTPaz
N-RAS	1p11–13	Transfeksiyon	Karsinoma, melanoma	Nokta mutasyonu	GTPaz
gsp	20	DNA sekanslama	Tiroit adenomaları	Nokta mutasyonu	Gsalfa
gip	3	DNA sekanslama	Ovaryum, adrenal	Nokta mutasyonu	Gi alfa
Guanin nükleotit değiştiren faktör (GEF)			karsinoma *(=exchange)*		

Onkogenlerin İşlevleri ve Hücre Üzerine Etki Mekanizması

Çalışmalarda şimdiye kadar 100'den fazla onkogen belirlenmiştir. Bu onkogenleri fonksiyonlarına göre dört grupta sınıflandırmak mümkündür [32, 33].

- Büyüme faktörü ve reseptörlerini kodlayan onkogenler
- Nükleer transkripsiyon faktörleri kodlayan onkogenler
- Sitoplazmik protein kinazları kodlayan onkogenler
- G proteinleri (Guanin nükleotid bağlayıcı protein)

Büyüme Faktörü ve Reseptörlerini Kodlayan Onkogenler

Büyüme faktörleri, ağırlıkları 4-60 kilodalton arasında değişen, çok düşük miktarlarda dahi hücresel aktiviteleri etkileyebilen proteinlerdir. Hücre membranında bulunurlar. Hücre büyümesi, metabolizması, farklılaşması ve olgunlaşması üzerine önemli etkileri vardır [53, 54]. Büyüme faktörleri özgül reseptörler aracılığı ile üretildikleri hücrelerde veya diğer hücrelerde etkilidir [55]. Çeşitli şekillerde (parakrin, jukstakrin veya otokrin yollarla) kanser büyümesinde etki ederler [56-59].

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Hücre membranında bulunan bu reseptörler, hücrelerarası alanda epidermal büyüme faktörü (EGF)'ne ve hücre içinde ise kinaz alana sahiptirler. Protein kinaz aktivitesi gösteren birçok reseptör molekül bulunur [59]. Metastaz ve invazyon oluşumunun büyüme faktörleri ve reseptörlerinin etkileşimi ile ortaya çıktığı değerlendirilmektedir [58-60]. RET proteini, EGF reseptör grubuna girer ve protein kinaz aktivitesi gösterir.

Büyüme faktörleri ve onkogenler arasındaki ilişki ilk kez Simian Sarcoma Virüs (SSV) ün bir büyüme faktörü olan PDGF (Platellet Derived-Growth Factor)'i uyaran bir onkogen taşıdığı (*sis* onkogeni) tespit edildiğinde belirlenmiştir. PDGF' in beta zinciri ile ilgili olarak *v-sis* ve *int-z* genleri, EGF (Epidermal Growth Faktör) ile ilgili olarak *erb-B* onkogeni ve FGF (Fibroblast Growth Faktör) ile ilgili *k-fgf-hst* onkogenleri bu gruba örnek verilebilir [33, 53].

SİS Onkogeni

Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) bir alt ünitesini kodlar. Hücre eğer PDGF reseptörünü bulunduruyorsa, bu faktörün fazla miktarda üretimi kanser oluşumunu stimüle eder.

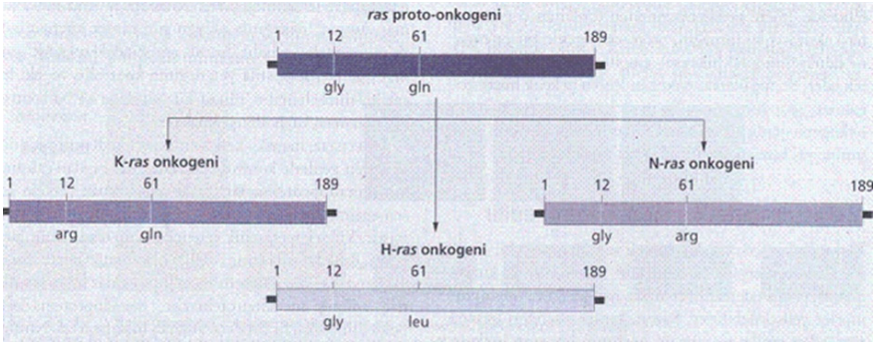
FMS Onkogeni

Kan hücresi oluşumu için kemik iliği hücrelerini stimüle eden koloni-stimüle faktör-1 (CSF-1) reseptörünün mutasyonlu bir çeşidirni kodlar. Normal CSF-1 reseptörünün karboksil ucunda 40 amino asit, FMS proteininde ilişkisiz 11 amino asitle yer değiştirir. Sonuç olarak, FMS proteini CSF-1'in varlığında ya da yokluğunda sürekli aktiflik gösterir.

RAS Onkogeni

Uyartıların hücre yüzeyi reseptörlerinden enzimlere geçişini gerçekleştiren ve ikincil mesajları oluşturan plazma membran proteinlerinin G-protein ailesi üyelerini kodlar. G-proteinleri aktif hale geçtiği zaman, GTP'ye bağlanarak kendi GTPaz aktivitleri ile inaktif hale geçerler. Ras onkogenleri kendi GTPaz aktivitelerini inhibe eden nokta mutasyonlarına sahiptir. Bu sayede aktif formlarını uzun süreler boyunca muhafaza ederler.

Ras proto-onkogeni 189 aminoasitlik bir proteini kodlar. Normal proteinde, 12. pozisyonda glisin, 61. pozisyonda glutamin kodlanır. Bazı tümörlerde ras onkogeninin protein analizi, bu pozisyonların birinde tek bir aminoasidin yer değiştirdiğini göstermiştir. Bu değişim proto-onkogeni tümör oluşturan bir onkogene dönüştürebilir (Şekil 5).



Şekil 5. Ras protoonkogenin onkogene dönüşümü

Nükleer Transkripsiyon Faktörleri Kodlayan Onkogenler

DNA'ya bağlanan proteinlerdir. Hücrede oldukça geniş işlevlere sahiptirler. Gen ifadelenmesinde doğrudan rol oynayarak hücre çoğalması, farklılaşması ve bölünmesini etkilerler. Sitoplazmada ise mRNA'nın kararlığını etkileyerek ikincil haberci gibi görev yaparlar [59].

myc, myb, fos, jun, rel, erbA gibi onkogenler transkripsiyon faktörleri olan proteinler kodlarlar. *myc* geni DNA ya bağlanan üç çekirdek fosfoproteinini kodlar, bu fosfoproteinler DNA sentezinde, hücre çoğalması ve farklılaşmasında görev almaktadırlar [30]. *Myc* geni genellikle amplifikasyon ve transkripsiyondaki düzensizliklerle onkogen haline dönüşmektedir ve küçük hücreli akciğer kanserlerinin %18–31'inde *myc* onkogen aktivasyonuna rastlanmıştır [39, 40, 41].

Myc Onkogeni

Normal ve sağlıklı hücrelerdeki myc geninin ifadesi, PDGF'yi de içeren mitoz indükleyicilerce uyarılır. myc tarafından kodlanmış olan protein, özel DNA sekanslarına bağlanır. Bu sayede hücre bölünmesi için gerekli olan genlerin transkripsiyonunu uyardığı düşünülmektedir. Kanser hücrelerinde myc geninin aşırı ifadesi viral güçlendiriciyle ya da değişik lokasyonlardaki farklı mekanizmalarla oluşabilir.

Küçük hücreli akciğer kanserlerinde deneysel şartlarda c-myc geninin amplifiye olabildiği ve bu tümör hücrelerinin amplifikasyonsuz hücrelere nazaran daha hızlı çoğaldığı saptanmıştır.

fos ve jun onkogenleri

Bu onkogenler normal transkripsiyon faktörü olan AP-1'in alt ünitelerini kodlar. Sağlıklı hücrelerde fos ve jun'un ifadesi mitozyn indüklenmesinden hemen sonra ve geçici süreyle oluşur. Bunların gen ürünleri sadece transkripsiyonun oranı ile düzenlenmez. Burada mRNA kararlılığı da önem arz etmektedir.

erbA onkogeni

Bu gen, tiroit hormonu için gerekli olan bir nüklear reseptörün uçları kırpık bir çeşidini kodlar. Tiroit hormonu bağlandığı zaman, tiroit hormon reseptörleri özel genlerin ifadesini düzenleyen transkripsiyon faktörleri şeklinde işlev görür. erbA proteinin, normal reseptöre göre karboksil uç bölgesinde eksiklikleri bulunmaktadır. Bu sebeple hormona bağlanamaz. Sonuç olarak da gen transkripsiyonunu uyaramaz. Ancak, DNA üzerindeki aynı yerlere bağlanabilmektedir. Böylece normal tiroit reseptörünün antagonisti olarak görev yapar.

Sitoplazmik Protein Kinazları Kodlayan Onkogenler

Kinaz aktivitesi göstererek hücresel proteinleri fosforile eden moleküllerdir. Normal bir hücrede bu aktivasyon çoğunlukla serin ve treonin üzerinden yapılırken, proto-onkogenlerde çoğunlukla tirozin üzerinden olduğundan tirozin kinazlar olarak isimlendirilirler. Bu proteinlerde, tirozin kinaz aktivitesinin uyarılması, transmembran reseptör ya da membran sinyal iletiminden sorumlu aracı proteinlerden alınan sinyaller yardımıyla olur [59]. Serin-treonin kinazlar ve tirozin kinazları kapsayan sitoplazmik protein kinazlar, onkogenler tarafından kodlanmaktadırlar [33].

Raf Onkogeni

MAP kinaz yolunu başlatarak hücreye ilk bölünme sinyalini vermektedir [30, 33, 53, 54].

Src Onkogeni

Bir protein kinazdır ve serin treonin yerine proteindeki tirozini fosforile etmektedir, *src*-protein kinaz, sinyal iletiminde, hücre iskelet sistemi gelişiminde ve hücrelerin birbirine tutunmasında (adezyon kuvvet) görev almaktadır. [30, 33, 46, 49].

erb-B2 Onkogeni

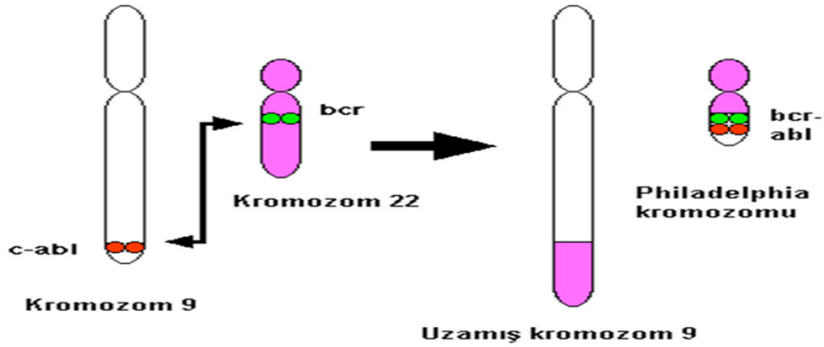
erb-B2, HER2/neu olarak da bilinir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) için hücre yüzey reseptörünü şifreleyen gen ailesince kodlanır ve EGF reseptör analoğudur. Büyüme faktörü reseptörlerinin tamamında olduğu gibi erb-B2 onkoproteini de tirozin kinaz aktivitesi sergiler. EGF bağlama bölgesi içermemesiyle EGF reseptöründen farklıdır. Gen amplifikasyonu ile aktifleşen erb-B2 onkoproteininde tirozin kinaz devamlı aktiftir. Bu nedenle çekirdeğe sürekli olarak bölünme sinyalleri iletir. erb-B2 onkogeninin meme, yumurtalık ve mide kanseri ili ilişkili olduğu saptanmıştır.

Abl Onkogeni

Normal Abl proteini sinyal iletimi yolağı içinde işlev gören ve büyüme faktörü sinyallerini dış çevreden nukleusa transfer eden bir protein kinazdır.

Kronik myeloid lösemili hastalardaki ayır tedici Philadelphia kromozomu, kromozomal translokasyon sonucu normalde 9. kromozomda bulunan abl geninin 22. kromozomda bulunan bcr bölgesi ile resiprokal translokasyon sonucunda oluşur (Şekil 6). bcr-abl geni non-reseptör bir tirozin kinazdan sorumludur. Sitoplazma ya da çekirdekte bulunan non-reseptör tirozin kinazlar normalde protein veya lipid gibi bazı inhibe edici moleküllere bağlı olarak inaktif şekilde bulunurlar. Non-reseptör protein, inhibe edici molekülün ayrılması, transmembran reseptöre bağlanma veya diğer tirozin kinazlarca transfosforilasyona uğrayarak aktif hale geçer. Netice olarak proliferasyonu uyaran sinyal iletimi mekanizmasında rol alırlar.

BCR-ABL proteini CML hücrelerinde, beyaz kan hücrelerini sürekli çoğalmaları için uyaran bir sinyal iletim molekülüdür.



Şekil 6. Philadelphia kromozomu oluşumu

G proteinleri (Guanin nükleotid bağlayıcı protein)

Gsp geni tarafından ifade edilen G proteinleri, GTP bağlayan ve hidrolize eden proteinlerdir. Hücre membranında yer alırlar. Sinyal iletiminde ikincil moleküle cevap taşırlar. G proteini uyarıcı (Gs ve Gq) ve baskılayıcı (Gi) olmak üzere iki ayrı tiptedirler [60].

SONUÇ

Genetik vasryasyonlar kanserin köşetaşlarıdır. İnsan genom dizilimi-nin tamamen belirlenmesi, kanserlerdeki genetik varyasyonların ayrıntılarıyla tanımlanabilmesini sağlamıştır. İnsanda meydana gelen kanser olgularında 300 civarında farklı genin aynı sıklıkla mutasyon geçirdiği belirlenmiştir. Bu genler, hücre bölünmesinin kontrolü için gerekli temel işlevleri kontrol eden "ana genler" olarak kabul edilebilir [59].

Proto-onkogen adı verilen genlerin mutasyonu sonucu birçok Onkogen meydana gelmektedir. İyi huylu genler olan Proto-onkogenler normal olarak hücrenin ne şekilde çalışacağını ve ne sıklıkla bölüneceğini belirler. Proto-onkogen, Onkogen haline dönüştüğü zaman olması gerektiğinden farklı şekilde sürekli çalışır duruma gelir. Bunun sonucunda da kansere neden olan kontrol dışı hücre bölünmeleri oluşur.

Kanser hücrelerindeki mutasyonların saptanması araştırma ve tedavi noktasında bir çok potansiyel sonuçlar sağlar. Birincisi, mutasyonlar kanserin evrimi hakkında prognostik ya da kestirimsel bilgi sağlarlar. İkincisi, kansere katkıda bulunan ilk mutasyonlar tanım gereği bir lezyonun gelişmesi öncesinde oluşur.

Onkogenlerin keşfi ve mekanizmalarının ortaya konması sonucunda yeni nesil kanser tedavileri geliştirilmiştir. DNA üzerindeki genlerden

onkogen formuna dönüşen genlerin transkripsiyonlarını önlemeye yönelik olarak çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda temel olarak onkogen bölgesindeki 10-50 nükleotidlik bölgeye tek iplikçikten oluşan antisens primerleri bağlanarak transkripsiyon önlenmektedir. Sonuçta onkogen ürünleri olan proteinlerin sentezi durdurulmuş olur [60]. Zamanla belli genleri veya proteinleri hedefleyen yeni ve etkili ilaçlar kullanılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ecirli, Ş., Borazan, A., Tek, B., Deveci, A., Polat, H. (2002). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine 1993-1999 Yılları Arasında Kabul Edilen Hastalar Arasında Erişkin Kanser Vakalarının Değerlendirilmesi. Türk Tıp Klinik Bilimleri Dergisi, 22, 349-352.

2. Özata, M. (2005). Tiroit Hastalarına Güncel Yaklaşım. Epsilon Yayınları, 241-244. Ankara.

3. Stewart, B.W., Kleihues, P. (2003). World Cancer Report. International Agency For Research on Cancer Publications, 11-12.

4. Trueba, G.P., Sanchez, G.M., Giuliani, A. (2004). Oxygen Free Radical and Antioxidant Defense Mechanism in Cancer, Frontiers in Bioscience, 9, 2029-2044.

5. Sherman, C.D., Camlan, K.C., Eckhardt, S. (1990). Klinik Onkoloji. Sağlık Bakanlığı Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 4. Baskı, Ankara, 139-145.

6. Schneider, A., Ron, E. (2000). Carcinoma of Follicular Epithelium, The Thyroid, 8th ed., (ed.) Braverman, L.E., Utiger, R.D., Werner & Ingbar's, Lippincott Williams & Wilkins, 875-886. Philadelphia.

7. Livolsi, V.A. (2000). Pathology of Thyroid Diseases, The Thyroid, 8th ed., (ed.) Braverman, L.E., Utiger, R.D., Werner & Ingbar's, Lippencott Williams & Wilkins, 488-587. Philadelphia.

8. Nussbaum, R.L., Mclnnes, R.R., Willard, H.F. (2005). Tıbbi Genetik. 6. Baskı, Güneş Kitabevi, 311-320. Ankara.

9. Kutluk, T., Kars, A. (1994). Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 7-112. Ankara.

10. Rosai, J. 1(995). Thyroid Gland, Ackerman's Surgical Patholgy, Vol. I, 7th ed, Chapter 9, (ed.) Rosai, J., The C. V. Mosby Company, 493-567., St. Louis, Toronto, Washington D.C.

11. Klug, W.S., Cummings, M.R. (2003). Genetik, (ed). Öner, C., Palme Yayıncılık, 646-647. Ankara.

12. Kumar, V.K., Cotran, R.S., Robbins, S.L. (2003). Temel Patoloji. Nobel Yayınevi, 171-196. 7. Baskı, İstanbul.

13. Klaunig, J.E., Kamendulis, L.M. (2004) The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 44, 239-267.

14. Dreher, D., Junod, A.F. (1996). Role of Oxygen Free Radicals in Cancer Development. European Journal of Cancer, 32A, 30-38.

15. Loft, S., Poulsen, H.E. (1996). Cancer Risk and Oxidative DNA Damage in Man. Journal of Molecular Medicine, 74, 297- 312.

16. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free Radicals, Metals, Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer, Chemico-Biological Interactions, 160, 1- 40.

17. Hursting, S., Kari, F. (1999). The Anti-Carcinogenic Effects of Dietary Restriction: Mechanisms and Future Directions, Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 443, 235-249.

18. Pollard, D., Earnshaw, C. (2002). Cell Biology, Elsevier Science, 260-285. U.S.A.

19. Hunt, T., Murray, A. (1993). The Cell Cycle, Freeman, 449-454. New York.

20. Nurse, P., Masui, Y., Hartwell, L. (1998). The Cell Cycle, Nature Medicine, 4, 1103-1106.

21. Tood, R., Hinds, P.W., Munger, K., Rustgi, A.K., Opitz, O.G., Suliman, Y., Wong, D.T. (2002). Cell Cycle Dysregulation in Oral Kanser. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 13 (1), 51-61.

22. Matsushime, H., Quelle, D.E., Shurtleff, S.A., Shibuya, M., Sherr, C.J., Kato, J. (1994). D-type Cyclin Depend Kinase Activity in Mammalian Cells, Molecullar and Cellular Biology, 14 (3), 2066-2076.

23. Cairnis, J. (1975). Mutation Selection and Natural History of Cancer. Nature, 255, 197-201.

24. Cooper, G.M. (2004). Cancer. Cell a Molecular Approach 3th Edition, ASM Pres, 566-656. Washington.

25. Öztürk, M. (1997). Kötü Haber Genlerde Saklı: Kanser. TUBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi, 352: 32.

26. Ekmekçi, A. (20069. Gen Genetik Değişim ve Hastalıklar. Gazi Kitapevi, 217-241.

27. Köktürk, N., Kırışlıoğlu, C., Öztürk, C. (2003). Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi, Solunum, 5 (3), 127-138.

28. Garrett, M.D. (2001). Cell Cycle Control and Cancer. Current Science, 81 (5), 515-523.

29. Levin, B. (1997). Oncogenes and Cancer, Genes-VI. Oxford Univ. Pres, London, 1131-1144.

30. Karp, G. (1999). Cancer, Cell and Molecular Biology 2th Edition, John Wiley and Song Inc., Washington, 700-730.

31. Lowitz, B.B., Casciato, D.A. (2004). Principles of Oncology, Manual of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, 3-28. Washington.

32. Ekmekçi, A., Erbaş, D. (1991). Kanser ve Onkogenler, Kanserin Moleküler Mekanizması Onkogenler ve Büyüme Faktörleri, 72 TDFO Tesisleri, 1-19, 44-104.

33. Sherman, C.D., Camlan, C.D., Salvadori, B. (1990). Clinical Oncology, 4th Edition, UICC, Lyon, 255-257.

34. Adjei, A.A. (2001). Blocking Oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy, Journal of International Cancer Institue, 93 (14), 1062-1075.

35. Oren, M. (1999). Regulation of the P53 Tumor Suppressor Protein. Journal of Biological Chemistry, 274 (51), 36031-36034.

36. Popescu, N., Zimonic, D. (2002). Chromosome-Mediated Alterations of the myc Gene in Human Cancer. Journal of Cell Molecular Medicine, 6 (2), 151-159.

37. Felsher, D., Zetterberg, A., Zhu, J., Tishy, T., Bishop, J.M. (2000). Over expression myc causes p53-dependent G2 Arrest of Normal Fibroblast. PNAS, 97 (19), 10544-10548.

38. Eischen, C.M., Weber, J.D., Roussel, M.F., Cleveland, J.L. (1999). Disruption of the afr-mdm2-p53 Tumor Suppressor Pathway in myc-induced Lymphomagenesis. Genes and Developments, 13, 2658-2669.

39. Bishop, J.M. (1983). Cellular Oncogenes, Retroviruses, Annual Rewiev Biochemistry, 52, 310-354.

40. Lowitz, B.B., Casciato, D.A. (2004). Principles of Oncology, Manual of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, 3-28. Washington.

41. Spector, D.H., Varmus, H.E., Bishop, J.M. (1978). Nucleotide related transforming gene of avian sarcoma virus are present in DNA of uninfected vertebrates. PNAS, 75 (9), 4102-4106.

42. Bishop, J.M. (1994). Molecular themes in oncogene. Cell, 64, 235-248.

43. Varnus, H.E. (1984). The Moleculer Genetics of Cellular Oncogenes. Annual Review of Genetic, 18, 553-612.

44. Perucho, M., Goldfarb, M., Shimizu, K. (1986). Human Tumor Derived Cell Lines Contain Common and Different Transforming Genes. Cell, 27, 476-486.

45. Gosset, L.A., Zhang, W., Olson, N.E. (1988). Dexamethasone-dependent Inhibition of Differentiation of C2 Myoblast Bearing Steroid-inducible N-ras Oncogene. Journal of Cell Biology, 106, 2127-2137.

46. Shimizu, K., Goldfarb, M., Suard, Y. (1983). Tree Human Trasnforming Genes are Related to the Viral ras Oncogene. PNAS, 80, 2112-2116.

47. Bos, J.L. (1989). Ras Oncogenes in Human Cancer: A review. Cancer Research, 49, 4682-4689.

48. Watson, R., Oskarsson, M., Vande, G.F. (1982). Human DNA Sequence Homologous to the Transforming Gene (mos) of Moloney Murine Sarkoma Virus. PNAS, 79, 4078-4082.

49. Watt, R., Nishikura, K., Sorrentino, J., Ar-Rushdi, A., Croce, C.M., Rovera, G. (1983). The Sucructure and Nucleotide Sequence of the 5' end of the Human c-myc Oncogene. PNAS, 80, 6307-6311.

50. Lin, W.A., Lowe, S.W. (2000). Apoptosis in Cancer. Carcinogenesis, 21 (3), 485-495.

51. Kovacina, S.K., Yonezawa, K., Brautigant, D.L., Tonks, N., Rapp, R.U., Roth, A.R. (1990). Insulin Activates the Kinase Activity of the raf-1 Proto-oncogene by Increasing Its Serine Phosphorylation. Journal of Biological Chemistry, 265(21), 12115-12118.

52. Stad, R., Little, N.A., Xirodima, D.P., Plane, D.P., Saville, M.K., Jochemsen, A.G., Frenk, R., Van der E.B. (2001). mdmx Stabilizes p53, and mdm2 via two Distinct Mechanism. EMBO Report, 21(11), 1029-1034.

53. Mckay, I.A. (1993). Types Of Growth Factor Activity: Detection And Characterization Of New Growth Factor Activities, (ed.)McKay, I.,Leigh,I., Growth Factors; APracticalApproach, Oxford University Press, New-York,1.

54. Siegfried, J.M., Demichele, M.A.A., Davis,A.G. (1993). Growth Factors And Receptors in Nonsmall Cell Lung Cancer ,Lung Tumors Fundamental Biology And Clinical Management, (ed.)Brambilla, C., Brambilla,E.,Marcel Dekker Encyclopedias, 317-336s., NewYork,

55. Rabiasz, G.J., Langdon,S.P., Bartlett, J.M.S. (1992). Growth Control By Epidermal Growth Factor And Transforming Growth Factor In Human Lung Squamous Carcinoma Cells. British Journal of Cancer, 66, 254-259.

56. Takanami,I., Imamura,T., Hashizume,T. (1996). Expression of PDGF, IGF-II, β-FGF and TGF β1 in Pulmonary Adenocarcinoma. Pathology Research and Practice, 192, 1113-1120.

57. Ulrich,A., Schlessinger, J. (1990). Signal Transduction by Receptor With Thyrosin Kinase Activity Cell. Cell, 61(2), 203-212.

58. Clark,O.H., Duh,Q.Y. (1993). Thyroid Growth Factors and Oncogenes, Oncegenes and Tumor Supressor Genes in Human Malignancies, Kluwer Academic Publishers, 88-103. Netherlands.

59. Başaran, A. (2005). Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı, Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri, 7.Baskı, 121-125. Bursa.

60. Duh, Q.Y., Grossman, R.F. (19959. Thyroid Growth Factors, Signal Transduction Pathways and Oncogenes. The Surgical Clinics of North America. 75, 421.

Bölüm 46

YOĞUNBAKIM HASTALARINDA BİYOBELİRTEÇLER ARACILIĞIYLA AKUT BÖBREK HASARI TANISI KONULABİLİR Mİ ?

Ebru ÇANAKÇI[1]
Ahmet KARATAŞ[2]
Tevfik NOYAN[3]
Burhanettin Sertaç AYHAN[3]

1 Doç. Dr., Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD ,Ordu,Türkiye, Ordu Üniversitesi ,Tıp Fakültesi ,Eğitim ve Araştırma Hastanesi ,Anestezi ve Reanimasyon AD ,Bucak Mah.Nefs-i Bucak Cad .,Ordu,Türkiye Tlf: 0 452 2252339 -1403 e -mail: canakciebru@gmail.com

2 Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,İç Hastalıkları AD,Nefroloji BD,Ordu,Türkiye

3 Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Biyokimya AD, Ordu,Türkiye

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH) yüksek morbidite ve mortalite ile giden heterojen ve kompleks bir süreçtir. Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda yüksek oranda görülmektedir (1). Sepsis, ağır cerrahi girişim, düşük kardiyak output, hipovolemi, ilaç toksisitesi gibi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde takip esnasında bu nedenlere sıklıkla rastlanmaktadır (2,3).Akut böbrek hasarı tanısı, serum kreatinin düzeyi artışı ve idrar çıkışının azalması ile konmaktadır. Tanıda kullanılan kreatinin artışı ve idrar çıkışındaki azalma tanıda gecikmelere neden olmaktadır. En önemli kısıtlama glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) reel azalmadan sonra olan gecikmiş serum kreatinin yükselmesidir. ABH tanısında gecikme özellikle yoğun bakım ünitesi hastaları ile yaşlı hastalarda tedavinin ve koruyucu önlemlerin alınmasında gecikmelere neden olmaktadır. Son dönemde yapılan klinik çalışmalarda ABH tanısının daha erken saptanmasını sağlayabileceği düşünülen biyobelirteçler incelenmiştir (4,5). Biz bu çalışmada, hastanemiz genel yoğun bakım ünitesine öncesinde bilinen akut ve kronik böbrek yetmezliği öyküsü, böbrek transplantasyonu yapılmış ve renal replasman tedavisi almış olanlar hariç çeşitli etyolojilerle yatan hastaları inceledik. Hastalar RIFLE kriterlerine göre ABH gelişen (ABH grubu) ve ABH gelişmeyen (kontrol grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalarda yoğun bakım skorlama sistemlerinden olan APACHE II skorlama sistemi hesaplandı. Bu hastalarda ABH tanısının erken saptanmasını sağlayacağını düşündüğümüz nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), interlökin 18 (IL-18), sistatin c (Cys-C) ve kidney injury molekül- 1' i (KIM-1) idrar örneklerinde çalıştık ve serum kreatinini ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmamız için Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik kurallara uygunluk onamı alındı (Karar no:15/24 Tarih: 23.02.2017) .Çalışmaya alınacak hasta yakınlarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.Çalışmanın başlangıç tarihinden bitiş tarihine kadar Helsinki bildirgesine sadık kalındı . 1/4/2017-31/12/2017 tarihleri arasında hastanemiz genel yoğun bakım ünitesine yatan 27 ABH gelişen olgu ve 27 de ABH gelişmeyen toplam 54 olgu dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü ,90 yaş altı olgular dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil etmeme kriterlerimiz ise şunlardır:

1.Kronik böbrek yetmezliği olan olgular

2 .Pediatrik yaş grubu olgular çalışma dışı bırakılacaktır.

3.Malign ,patolojisi olan hastalar

4.18 yaş altı hastalar,90 yaş üstü hastalar

5.İlk 24 saatte eksitus olan yada gözlem amaçlı 24 saatten kısa tutulmuş hastalar

6.Daha önceden renal replasman tedavisi almış olanlar,

7.Akut ve kronik böbrek hastalığı öyküsü olanlar,

8.Renal transplantasyon geçirmiş olanlar dahil edilmemiştir.

Yatış esnasında bakılan kreatinin değerleri normal aralıklar arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.Olguların 24 saatlik idrar miktarı değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışlarının ilk günü bakılan kreatinin değerleri bazal değer olarak kabul edildi ve hastaların yoğun bakım ünitesinde takiplerinde rutin bakılan kreatinin değerleri ilk yatış günü 1.gün olmak üzere 1.gün,3. gün ve 7.gün tespit edilen değerler kaydedildi. Hastalar RIFLE kriterlerine göre çalışma grubu (ABH grubu) ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, mevcut tanıları ve yatış sebebi, APACHE II skorları kaydedildi. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının ilk günü ve takip esnasında bakılan rutin günlük kreatinin değerleri 1.gün,3.gün ve 7.gün değerleri kaydedildi.Ayrıca hastaların 1., 3. ve 7.gün idrar örnekleri idrarda NGAL, IL-18, sistatin C ve KIM-1 biyobelirteçleri çalışılmak üzere toplandı.

Biyokimyasal analiz:

Hastaların kabul günü, 1. ve 3. ve 7.gün alınan idrarları bekletilmeden 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi. Üstte biriken kısmı alınarak analiz yapılacağı güne kadar -80˚ derecede saklandı. Analiz gününde oda ısısında erimeye bırakıldı ve Kreatinin Roche Modüler® DPP cihazı ile, idrar NGAL Human NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) ELISA Kit, KIM-1 Human Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) ELISA Kit, IL-18 Human IL-18 Platinum ELISA ve sistatin C Human Cys-C (high-sensitivity Cystatin C) ELISA Kit yöntemi ile manuel olarak çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21.0 (for Windows) paket programı kullanıldı. Bu gruplarda karşılaştırmalı olarak cinsiyet sıklığı pearson chi-square testi; yaş ortalaması, APACHE II skorları, idrarda KIM-1, IL-18, sistatin C ve NGAL değerleri Mann Whitney U (MWU) testi; biyobelirteçlerin primer tanılara göre dağılımı Kruskal Wallis analizi; vaka ve kontrol gruplarında biyobelirteçlerin birbirleri ile ilişkisi ise korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler ort ±SD olarak ifade edildi. 0,05' in altındaki olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Bu çalışma ABH grubunda 27, kontrol grubunda 27 hasta olmak üzere toplam 54 hastada yapılmıştır. 54 hastanın 21' i kadın (% 38.88), 33' ü

erkektir (%61.11). ABH ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,68). ABH grubunun yaş ortalaması 57.38±16.2, median değeri 54.5 (18-84), kontrol grubunun yaş ortalaması 55.21±17.28, median değeri 60 (19-82) idi. İstatiksel olarak ABH ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,771) (Tablo 1).

	ABH Grubu	Kontrol Grubu
Yaş Ortalaması	57.38±16.2	55.21±17.28
Median (min-max)	54.5 (18-84)	60 (19-82)

Mann-Whitney U testi *MWU=396.500 p=0.771*

Tablo 1: ABH ve kontrol gruplarına göre yaş dağılımı

ABH grubunun APACHE II skoru ortalama değeri 27.25±9.75, median değeri 25 (9-43) ve kontrol grubunun ortalama değeri 15.85±5.61, median değeri 14 (6-28) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak ABH ve kontrol grubu APACHE II skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 2).

APACHE II skorları	ABH Grubu	Kontrol Grubu
Ortalama	27.25±9.75	15.85±5.61
Median (min-max)	25 (9-43)	14 (6-28)

Mann-Whitney U testi MWU=190.5 p<0.001

Tablo 2 : ABH ve kontrol gruplarına göre APACHE II skorları

Biyobelirteçlerin ve APACHE II skorlarının vakaların aldıkları primer tanılara göre (sepsis, hipotansiyon- iskemi, ilaca bağlı ve diğer) dağılımı incelendiğinde, alınan primer tanılara göre biyobelirteçlerin ve APACHE II skorunun gruplar arasında dağılımları arasında anlamlı farka rastlanmadı. ABH gelişim gününün primer tanılara göre dağılımı incelendiğinde ise sepsis ve hipotansiyon hastalarında ABH'nin anlamlı olarak daha erken geliştiği saptandı (p=0.018, Tablo 3).

Tanı	**Sayı**	**ABH gelişme günü ±Std**	**p**
Sepsis	15	1.5±1.1	0.018
Hipotansiyon-İskemi	7	1.7±0.4	
İlaca bağlı	2	6±0.3	
Diğer	3	2±1.8	

Kruskal Wallis Analizi *$\chi 2=7.038$ p=0.018*

Tablo 3: ABH Gelişim Günlerinin Vakaların Primer Tanılarına Göre Dağılımları

ABH grubunda biyobelirteçler ve APACHE II skoru ile ABH gelişim günü arasındaki ilişki değerlendirildi ve sonuç olarak sadece APACHE II skoru ve ABH gelişme günü arasında p<0,05 düzeyinde anlamlı ve orta

düzeyde ters bir ilişki olduğu belirlendi (p=0.041,r=-0.403) ABH grubunda biyobelirteçlerin kendi aralarındaki ilişkileri incelendi. 1.gün ölçülen IL-18 ile 1. gün ölçülen sistatin C arasında p<0,01 (p= 0.004) düzeyinde anlamlı kuvvetli derecede, 1. gün ölçülen KIM-1 arasında p<0,05 (p= 0.039) düzeyinde anlamlı orta derecede; 3. gün ölçülen NGAL ile 3. gün ölçülen KIM-1 arasında p<0,05 (p=0.026) düzeyinde anlamlı orta derecede bir ilişki olduğu belirlendi (Tablo 4).

	NGAL 1.gün	**IL-18 3.gün**	**Cys –C 3.gün**	**KIM 1 3.gün**
NGAL 1.gün	-	-0.325	0.014	-0.418*
IL-18 3.gün	-0.345	-	0.540**	0.410
Cys –C 3.gün	0.014	-0.540**	-	0.198
KIM 1 3.gün	-0.418*	0.39	0.198	-

*** p<0.01 * p<0,05.*

Tablo 4 : ABH Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri ile İlişkisi

Konrol grubunda biyobelirteçlerin kendi aralarındaki ilişkileri incelendi. KIM-1' in 1. gün ölçümü ile KIM-1' in 3. gün ölçümü ve IL-18' in 1. gün ölçümü arasında p<0,05 (p=0.23) düzeyinde anlamlı ve orta derecede; KIM-1' in 1. gün ölçümü ile KIM-1' in 3. gün ölçümü ve IL-18' in 3. gün ölçümleri arasında p<0,01 (p=0.003) düzeyinde anlamlı ve kuvvetli, IL-18' in 1. gün ölçümü ile p<0,01 (p=0.002) düzeyinde anlamlı ve orta derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

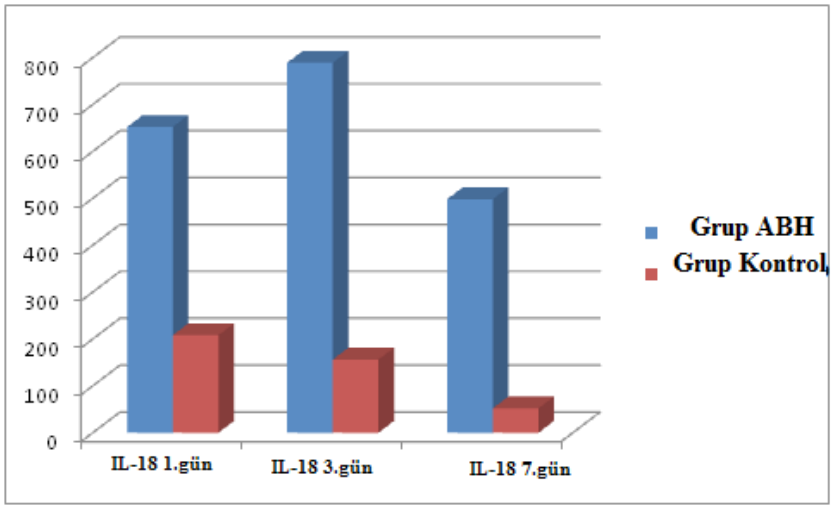
	KIM 1 1.gün	**KIM 1 3.gün**	**KIM 1 7.gün**	**IL-18 1.gün**	**IL-18 3.gün**
KIM 1 1.gün	-	0.277	0.39*	0.35*	-0.091
KIM 1 3.gün	0.277	-	0.799**	0.479**	0.52**
KIM 1 7.gün	0.39*	0.799**	-	0.593**	0.216
IL-18 1.gün	0.35*	0.479**	0.593	-	0.054
IL-18 3.gün	-0.091	0.52**	0.216	0.054	-

*** p<0.01 * p<0,05.*

Tablo 5: Kontrol Grubunda Biyobelirteçlerin Birbirleri İle İlişkisi

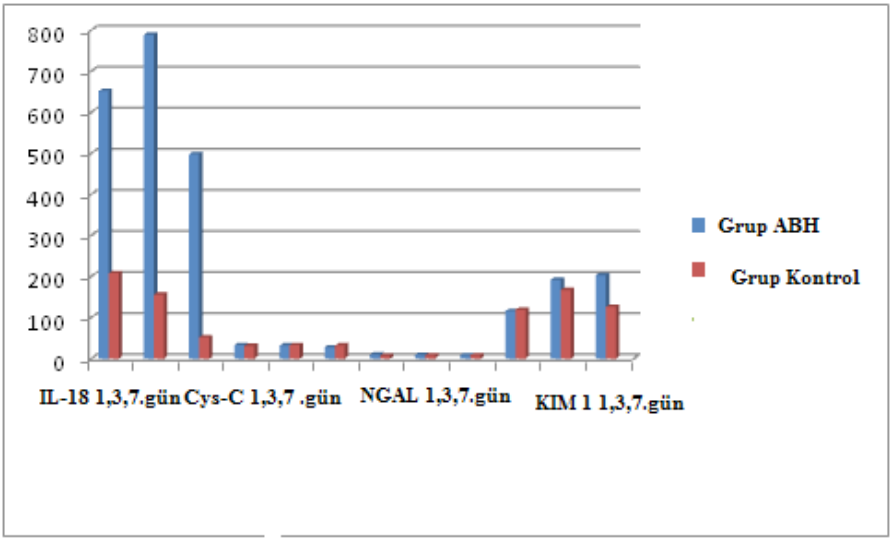
Biyobelirteçlerimizden IL -18 hem ABH hem de kontrol grubunda ölçüm yapılan her 3 gün içinde (1.gün ,3.gün ve 7.gün) karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır . (sırasıyla p=0.042, p= 0.008, p<0.0001). Cys C'de ise hem ABH hem de kontrol grubunda ölçüm yapılan her 3 gün içinde (1.gün ,3.gün ve 7.gün) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.625, p= 0.074, p=0.061). NGAL'de ise sadece 1.gün ölçümleri her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.029).KIM-1'de ise sadece 7.gün ölçümleri her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.038).Bu durumda IL-18 'in ABH tanısı koymada özgüllüğü en yüksektir diyebiliriz.

Resim 1 ‘de IL-18 ‘in her iki grupda 1. ,3., 7. gün ortalama ölçüm değerleri gösterilmiştir.



Resim 1*: IL-18 ‘in her iki grupda 1. ,3., 7. gün ortalama ölçüm değerleri*

Tüm biyobelirteçlerin her iki grup ‘ta 1.gün ,3.gün ve 7.gün ortalama ölçüm değerleri Resim 2’de gösterilmiştir.



Resim 2*: Tüm biyobelirteçlerin her iki grup ‘ta 1.gün ,3.gün ve 7.gün ortalama ölçüm değerleri*

TARTIŞMA:

Çalışmamızda IL-18 düzeyleri AKI grubunda ,non-AKI grubuna göre belirgin yüksek düzeyler elde edildi.Cys-C düzeyleri arasında gruplar arasında fark yokken , NGAL'de ise sadece 1.gün ölçümleri her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir .KIM-1'de ise sadece 7.gün ölçümleri her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir .

ABH' nin (RIFLE' ye göre) yoğun bakım ünitesinde görülme sıklığı % 25- % 36 arasındadır (6-8). Medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanır (9,10). Prognozu oldukça kötüdür ve yoğun bakım ünitelerinde % 40-80 mortaliteyle gitmektedir (11,12). Tanının kreatinine dayalı olması tanıda gecikmelere neden olur (13,14). Plazma ve idrar NGAL, idrar Cys-C, IL-18 ve KIM-1 ABH tanısında erken biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler değişik klinik durumlarda (örneğin; kardiyak cerrahi sonrası, kontrast madde alımından sonra ve böbrek transplantasyonunda) çalışılmıştır (15,16).

Arsalan M. ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada transkateter aortik valve implantasyonundan (TAVI) sonra ABH gelişen ve ABH gelişmeyen olgularda idrar KIM-1,NGAL,IL-18 düzeylerine 2 ,4, ve 12.saatlerde bakmışlardır. 66 TAVI yapılan hastanın 17 'sinde ABH gelişmiştir. Yapılan analizde her iki grup arasında çalışılan 3 biyobelirteç için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.Yazarlar bu yeni renal biyobelirteçlerin (KIM-1 ,IL-18, NGAL) prediktivite değeri olmadığını ileri sürmüşlerdir (17). Bizim çalışmamızda ise IL-18 'in her 3 ölçüm günümüzde de ABH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ,yüksek değerler tesbit ettik .Çalışmamız Arsalan ve ark.'larının çalışmasından farklılık göstermektedir.Zira bizim çalışmamızda NGAL'de 1.gün ölçümleri ve KIM-1'de ise 7.gün ölçümleri de istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Arsalan ve ark.'ları postoperatif erken dönemde bu ölçümleri yapmışlardır ,bizim ise olguların yoğun bakım yatışının 1,3 ve7. günlerinde ölçüm yapılmıştır.Sonuçlarımızın farklılığı ölçüm zamanları farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Cho YS ve ark.'ları; kardiyopulmoner resusitasyon sonrası , spontan dolaşımı geri dönen 231 hastada ilk 48 saatte (resusitasyon bitiminde ve 48 saatin sonunda olmak üzere iki kez) plazma NGAL seviyelerine bakmışlardır.Yazarlar ABH gelişmeyen ve Evre 1 ABH gelişen 170 hastayı kontrol grubu, 61 yüksek evre ABH gelişen hastayı ise grup ABH olarak sınıflamışlardır. İleri evre ABH gelişen grupta NGAL düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir. Serum yüksek NGAL düzeyleri olan olguların SOFA skorlarının da yüksek olduğunu, mortalitelerinin de yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.Yazarlar plazma NGAL seviyelerinin ileri evre ABH ve mortalite için yüksek prediktif değer taşıdığını ifade etmişlerdir (18).Çalışmamız Cho YS ve ark.'larının çalışması ile kısmen uyum için-

dedir. Bizim çalışmamızda da ABH gelişen grupta APACHE II skorlarımız , kontrol grubuna göre yüksek idi.Aynı zamanda bizim 1.gün NGAL her iki grup için ölçüm değerlerimiz istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat Cho YS ve ark.'larından farklı olarak bizim çalışmamızda idrar NGAL düzeyleri ölçümü yapılmıştır. Cho ve ark.ları ise plazma NGAL düzeyleri bakmışlardır.Sonuçlarımızın birebir örtüşmemesi bu durumla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz (18).

Nejat M.ark.'larının yoğun bakım hastalarında yaptıkları bir çalışma da , idrar NGAL,KIM-1 ,IL-18,Cys –C ve GGT (Gama Glutamil Transpeptidase) bakmışlardır. Yazarlar yoğun bakım yatışının ilk 48 saatinde iki ölçüm değeri almışlardır. Tüm ölçüm zamanlarında idrar NGAL ve GGT düzeylerinde fark tespit etmemişlerdir. KIM-1,IL-18,Cys –c düzeylerinde ABH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuçlarımız literatür bulguları ile benzerdir (19).

Lippi I ve ark.'larının sağlıklı köpeklerde ve kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde yaptıkları bir çalışmada idrar KIM-1 ve GGT (Gama Glutamil Transpeptidase) düzeyi karşılaştırmışlardır. İdrar KIM-1 ve GGT düzeyinin sağlıklı köpeklere kıyasla , kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde bu iki biyobelirteç seviyesi oldukça yüksek bulunmuştur. Yazarlar, her iki biyobelirtecin ABH teşhisi koymada ve prognoz tayininde iyi birer biyobelirteç olduğunu ifade etmişlerdir (20).Bizim çalışmamız klinik bir çalışma olup ,GGT(Gama Glutamil Transpeptidase) düzeyi bakılmamıştır. KIM-1 düzeyi için özellikle 7.gün ölçümlerimiz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Biz de KIM-1'in ABH erken teşhisinde önemli yeri olduğu kanaatindeyiz.

Jelinek MJ ve ark.'larının cisplatin kemoterapisi alan ve ABH gelişen ve ABH gelişmeyen kanser hastalarında yapılan bir çalışmada , idrar NGAL ve Cys–C düzeylerine bakılmıştır.ABH gelişen grupta idrar Cys –C ve NGAL düzeyleri ABH gelişmeyen gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur (21). Çalışmamız Jelinek MJ .ve ark.'larının çalışması ile kısmen uyum içindedir.Bizim ABH grubumuzda Cys –C düzeyleri ABH gelişmeyen gruba kıyasla fark bulunmamıştır. Fakat NGAL düzeylerimiz literatürle benzer sonuçlar içermektedir.

Wang C.ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada, aortokoroner bypass cerrahisi sonrası 103 hastanın idrar NGAL ve IL-18 düzeylerine bakılmıştır. Bypass cerrahisi öncesi ve sonrası 12,24,48 ve 72.saatlerde olmak üzere idrar numuneleri toplanmıştır. 22 hastada ABH gelişmiştir ve bunların bypass cerrahisi sonrası idrar NGAL ve IL-18 düzeyleri yüksek saptanmıştır.Wang C. ve ark.'ları ABH tanısı koymada özellikle IL-18 'in % 90.91 sensitivitede ,% 91.36 spesifitede olduğunu ifade etmişlerdir.Yazarlar NGAL içinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir.IL-18'in NGAL'e göre daha erken dönemde yükseldiğini ve daha uzun süre yüksek kaldığını da ifa-

de etmişlerdir. IL-18 'in ABH teşhisi ve progresyon takibinde NGAL'den daha kıymetli olduğunu vurgulamışlardır (22) .Sonuçlarımız Wang C. ve arkadaşlarının sonuçları ile birebir uyum içindedir. Bizim çalışmamızda da IL-18'in daha yüksek özgüllükte tanı koydurucu olduğunu tespit ettik.

Sterling M.ve ark.'ları nefrotoksisite sonucu gelişen pediatrik yaş grubu ABH gelişen hospitalize, fakat yoğun bakım tedavisi gerektirmeyen hastalarda idrar NGAL ve IL-18 düzeyine bakmışlardır.İdrar IL-18 ve NGAL düzeyinin nefrotoksisite sonucu gelişen ABH 'da, her iki biyobelirtecin erken tanı koydurucu rolü olduğunu ifade etmişlerdir (23) .Bizim çalışmamız erişkin yaş grubu ve yoğun bakım hastalarında yapılmıştır. Hasta populasyonumuz ve yaş grubu farklı olsada sonuçlarımız Sterling M. ve ark.'larının çalışma sonuçları ile birebir örtüşmektedir.

Sonuç olarak , ABH ve kontrol grubunda RIFLE kriterlerine göre belirlenen ABH grubu açısından APACHE II skoru prognoz tayini için değerlidir. APACHE II skorunun hesaplanması basit ve pratiktir ABH gelişiminin prediktörü olarak kullanılabilir. Sepsis ve hipotansiyon- iskemi olan hastalarda ABH açısından dikkatli olmak ve hastaların volüm durumunu sıkı takip etmek gerekir ve bu hastaların takibinde yoğun bakım uzmanı nefrologlarla sıkı iş birliği içinde olmalıdır. NGAL yoğun bakım ünitesine yatışta erken dönemde ABH gelişimi açısından değerli bir biyobelirteç olabilir. ABH 'nın erken belirlenmesinde NGAL ve KIM-1 ardışık olarak kullanılabilir. IL-18 ,ABH erken tanısında kullanılabilir ve değerli bir biyobelirteçtir.

Bilgilendirme: *Bu araştırma makalesi için Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma ProjeleriDestek Biriminden maddi destek alınmıştır (ODU-BAP Proje numarası: AP-1706).Yapılan maddi destek için ODÜ –BAP birimine teşekkür ederiz.*

KAYNAKLAR

1. Robert W. Schrier, Wei Wang, Brian Poole, Amit Mitra Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest. 2004 Jul 1; 114(1): 5–14.
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(6): 509–14
3. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6):1038- 48
4. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34(7):1913-17
5. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. Crit Care Clin 2002; 18(2):203-22
6. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score *Intensive Care Med*., 2000; Jul;26(7):915-21
7. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients *Nephrol. Dial. Transplant*., 2008;23(4):1203-10
8. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE *Crit. Care Med*., 2007;35(8):1837-43
9. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P ,Landais Paul J. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24(2): 192–98
10. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DV. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11): 3365–70
11. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury *J. Am. Soc. Nephrol*., 2006;17(6):1503-20
12. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2008; 48(1):463-93
13. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):672–79
14. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney

injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. Kidney Int. 2011 May ; 79(10): 1-25

15. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C,Mehta RL,Palevsky P and ADQI workgroup Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group . Critical Care 2004, 8:R204-R212

16. Soni S, Ronco C, Katz N, Cruz D. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28(3):165-74

17. Arsalan M, Ungchusri E, Farkas R, Johnson M, Kim RJ, Filardo G et al. Novel renal biomarker evaluation for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018 Feb 23;31(2):171-76.

18. Cho YS, Lee BK, Lee DH, Jung YH, Lee SM, Park JS et al. Association of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury and clinical outcome in cardiac arrest survivors depends on the time of measurement.Biomarkers. 2018 23:1-8. doi: 10.1080/1354750X.2018.1452048. [Epub ahead of print]

19. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury.Kidney Int. 2012 Jun;81(12):1254-62. doi: 10.1038/ki.2012.23. Epub 2012 Mar 14.

20. Lippi I, Perondi F, Meucci V, Bruno B, Gazzano V Guidi G Clinical utility of urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in the diagnosis of canine acute kidney injury. Vet Res Commun. 2018 Feb 10. doi: 10.1007/s11259-018-9711-7. [Epub ahead of print]

21. Jelinek MJ, Lee SM, Wyche Okpareke A, Wing C, Koyner JL et al. Predicting Acute Renal Injury in Cancer Patients Receiving Cisplatin Using Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C.Clin Transl Sci. 2018 Apr 24. doi: 10.1111/cts.12547. [Epub ahead of print]

22. Wang C Zhang J Han J Yang Q Liu J Liang B. The level of urinary IL-18 in acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. Exp Ther Med. 2017;14(6):6047-6051. doi: 10.3892/etm.2017.5317. Epub 2017 Oct 17.

23. Sterling M, Al-Ismaili Z, McMahon KR ,Piccioni M, Pizzi M , Mottes T et al. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2017 Oct;64(10). doi: 10.1002/pbc.26538. Epub 2017 Apr 18.

Bölüm 47

DİJİTAL PATOLOJİ VE TELEPATOLOJİNİN TIP EĞİTİMİNDE KULLANIMI

Sibel ŞENSU[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

TIP FAKÜLTELERİNDE MİKROSKOPİ EĞİTİMİ

Tıp eğitiminde patoloji, temel bilimlerle ilgili konuları kavrayan öğrencilerin klinik bilimlere geçişleri sırasında yürüdükleri bir patika yoldur. Kimilerine göre oldukça zorlu olan bu yolda öğrenciler hücrelerdeki, dokulardaki ve organlardaki moleküler, histolojik ve makroskopik değişiklikleri ve hastalıkların oluş mekanizmalarını öğrenirler. Hücresel değişiklikleri kavramalarında, aldıkları teorik bilgiler kadar mikroskoplar eşliğinde yaptıkları laboratuvar çalışmaları da önemlidir. Hem nekroz, inflamasyon, konjesyon ya da kalsifikasyon gibi genel patolojinin konuları olan değişiklikleri hem de neoplaziler başta olmak üzere spesifik organ değişikliklerini görebildikleri, tartışabildikleri ve kendi kendilerine tanıyabildikleri laboratuvar çalışmaları, eğitimlerinin önemli bir parçasını oluşturur. Güncel eğitim yaklaşımı, öğrencilerin farklı öğrenme yöntemlerini deneyimleyebildikleri, kendi kendine öğrenebilme becerilerini destekleyen bir yaklaşımdır. Günümüzde sadece eğitimcinin aktif olduğu dersler yerine olgu bazlı, probleme dayalı ve takım bazlı öğrenme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Mikroskopi dersleri, bu amaca hizmet eden yapısı sayesinde, sadece tıp fakültelerinde değil, diş hekimliği ve veterinerlik fakültelerinde de patoloji eğitiminde vazgeçilmez bir yer tutar (Ahmed, Shamim, Talukdar& Parvin, 2018; Pantanowitz, Sharma& Carter, 2018; Saco, Bombi, Garcia, Ramirez& Ordi, 2016; Sagol et al, 2015; Vainer et al, 2017).

Günümüzde birçok eğitim kurumunda histopatoloji dersleri konvansiyonel ışık mikroskobu eşliğinde gerçekleştirilmektedir. Fakültelerin altyapı özelliklerine göre öğrenci başına bir mikroskop düşebildiği gibi birkaç öğrencinin birlikte tek bir mikroskobu kullandığı kurumlar da vardır. Bir diğer çözüm ise eğitimcinin mikroskobuna büyük bir ekran bağlanması ve öğrencilerin gösterilen alanları bu ekrandan izlemesidir. Elbette, öğrencilerin olguları kendi kendilerine inceleyebilmeleri nedeni ile en iyi seçenek, maliyetli olsa da, histopatoloji laboratuvarının her öğrenciye bir ışık mikroskobu düşecek şekilde düzenlenmesidir. Bu laboratuvarlarda, eğitimciler incelenecek konu ile ilgili lamları önceden öğrenci sayısı kadar hazırlatmakta ve derste her öğrenciye bir olgu lamı verilmektedir. Şimdiye kadar en beğenilen yöntem bu olsa da, ne yazık ki, ışık mikroskobu ile yapılan laboratuvar derslerinin bazı sıkıntıları vardır (Tablo 1). Öğrenci sayısı kadar kesit ve boyama yapılması gereken hazırlık evresi, yoğun çalışan laboratuvar teknikerlerinin oldukça zamanını alır. Bu çok sayıdaki lamın taşınması ve saklanması için özel planlama ve alan gerekir. Lamların kırılması, kaybolması ve zaman içinde boyaların solması riski vardır. Olgulardaki en öğretici ve demonstratif alanlar seri kesitler sırasında küçülebilir, kaybolabilir ya da her öğrenciye aynı kesit ve lezyon alanını denk gelmeyebilir. Nadir olgularda veya küçük biyopsilerde öğrenci sayısı kadar kesit yapmak mümkün olmayabilir ya

da doku bitebilir. Bunlar yanı sıra eğitim sırasında da bazı sıkıntılar olmaktadır; Öğrenci mikroskobunu düzgün şekilde kullanamayabilir, kendisine verilen lamları tek başına incelemesi sırasında eğitimcinin gösterdiği lezyon alanını bulup bulamadığı anlaşılamayabilir, güncel eğitimin önemli bir komponenti olan interaktif eğitim yani eğitimci ve öğrencinin kesitlerle ilgili karşılıklı soru sorabilmesi ve verilen yanıtları değerlendirebilmesi zor olur ve bir diğer öğrenme yöntemi olan takım bazlı öğrenme yani öğrencilerin gruplar halinde çalışabilmesi de kolay değildir (Ahmed et al, 2018; Vainer et al, 2017).

Tablo 1. Işık mikroskopisi ile yapılan histopatoloji eğitiminin sorunlu yönleri

• Hazırlık evresi zaman alır.
• Lamların taşınması ve saklanması zordur.
• Lamların kırılması, kaybolması ve boyaların zaman içinde solması riski vardır.
• Demonstratif alanlar kesitler sırasında küçülebilir ve kaybolabilir.
• Her öğrenci aynı kesiti ve önemli lezyon alanını göremeyebilir.
• Nadir olgularda veya küçük biyopsilerde öğrenci sayısı kadar kesit yapmak mümkün olmayabilir.
• Öğrencinin mikroskobu kullanması, doğru alanı bulması, interaktif ve takım bazlı çalışması zor olabilir.

DİJİTAL PATOLOJİ: PATOLOJİ UYGULAMALARINDA YENİ DÖNEM

Dijital Patoloji (Sanal Patoloji) ya da diğer adıyla Whole Slide Imaging (WSI, Tüm Slayt Görüntüleme) teknolojisi, klasik yöntemle hazırlanmış ve boyanmış histoloji veya sitoloji lamlarının özel bir tarayıcı ile taranması, yüksek çözünürlüklü dijital görüntüler haline dönüştürülmesi ve daha sonra bilgisayar ekranında incelenmesi işlemidir (Barisoni et al, 2017; Bera, Madabhushi, Schalper, Rimm, Velcheti & Madabhushi,2019; Holzinger, 2017; Sergi, 2019).

İlk sanal mikroskopi sistemi 1997'de Maryland Universitesi, Bilgisayar Bilimi Departmanı ve John Hopkins Üniversitesi, Patoloji Departmanı tarafından geliştirilmiş ve sunulmuştur (Afework et al.,1998, Ferreira et al., 1997, Sergi, 2019). İlk dijital mikroskopi sistemlerinin kurulması yaklaşık 300.000 Amerikan Dolarına mal olmuş ve başlarda, tek slayt 24 saatten fazla sürede taranabilmiştir. Sonraki 20 yıllık süreçte çok sayıda slaytı kısa sürede ve yüksek çözünürlükte tarayabilen tarayıcılar geliştirilmiş, görüntülerin depolanması ve diğer hasta verileri ile entegre edilebilmesi alanlarında çarpıcı gelişmeler olmuştur. Günümüzde dijital patolojinin

rutin tanı ve araştırma konularındaki önemi giderek artmaktadır. Ayrıca, hem tıp fakültelerinde hem de patoloji ihtisası sırasında eğitim amaçlı kullanımı da yaygınlaşmaktadır. (Sagun & Arias, 2018). Bütün bunlara ek olarak, patolojide yapay zeka çalışmalarının yapılabilmesi için iyi bir dijital patoloji altyapısına gereksinim vardır. (Pantanowitz et al, 2018).

Başarılı bir dijital patoloji sistemi kurulabilmesi için modern bir tarayıcı, kullanışlı bir yazılım, yüksek çözünürlüklü bir ekran, düzgün çalışan bir internet ağı ve yüksek kapasiteli bir depolama alanı gereklidir (Barisoni et al, 2017; Garcia-Rojo, 2016; Stathonikos, Veta, Huisman, van Diest, 2013; Şensu et al, 2020). Tarayıcılar dijital patoloji sistemlerinin önemli ve sürekli geliştirilen komponentleridir. Brightfield ve/veya floresan ışık kaynağına, oil magnifikasyonuna, özellikle sitoloji slaytlarında önemli olan ve bir slaytı çok sayıda vertikal fokal plan halinde tarayabilen *Z-stacking* teknolojisine sahip veya tek seferde 1000 slayt tarayabilen yeni nesil tarayıcılar geliştirilmiştir. Peroperatif konsültasyonlarda telepatoloji uygulamaları sırasında önem kazanan ve canlı görüntüleme modu da olan hibrid WSI tarayıcılar da vardır (Pantanowitz et al, 2018). Dijital patoloji uygulaması sırasında kullanılan ağ ile, görüntüler distorsiyon ya da degradasyon olmadan kısa sürede aktarılabilmelidir. Hastanenin ve/veya eğitim kurumunun tarayıcısı ile online dijital patoloji arşivi arasında saniyede 1 gigabitlik tam çift yönlü bağlantı bulunmalıdır (Garcia-Rojo, 2016). Patoloji görüntüleme sistemlerinin, hastane bilgi sistemleri gibi diğer klinik sistemlerle entegre edilmesi de çok önemli bir konudur. Dijital patoloji sisteminin olgularla ilişkili büyük veri ile bağlantıda olması zorunludur ve patoloji uzmanı, tanı koyma aşamasında hastaya ait klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri de inceleyebilmelidir. Depolama bir diğer dikkate alınması gereken konudur. Dijital görüntülerin boyutları çok büyüktür (x40 taranmış bir görüntü 14.5 GB olabilir) ve bu nedenle sıkıştırılarak depolanmalarını gerektirir. Bu da geri dönüşümlü (*lossless*, kayıpsız) ya da geri dönüşümsüz (*lossy*, kayıplı) görüntü kompresyonlarına neden olur (Garcia-Rojo, 2016). Günümüzde, geleneksel bilgisayarlardan veriyi kubit olarak sakladığı için çok daha fazla (neredeyse sınırsız) bilgiyi depolaması mümkün olan kuantum bilgisayarlara geçiş konusunda çalışılmaktadır (Sergi, 2019)

Dijital patoloji pek çok avantaj sağlamaktadır. Dijital slaytlar kolayca depolanabilir, arşivden çıkartılabilir, bir ağ yoluyla uzak merkezlere gönderilebilir, farklı merkezler tarafından incelenebilir ve tartışılabilir. Görüntüler işaretlenebilir ve ekranda aynı anda birçok görüntü yan yana incelenerek karşılaştırılabilir (Tablo 2). Bu özellikleri sayesinde dijital patoloji sadece rutin uygulamada tanı amaçlı kullanılmamakta; uzaktan konsültasyon ve araştırma alanlarında da avantajlarından yararlanılmaktadır. Yapılan araştırmalar dijital mikroskopi ve ışık mikroskopisi ile benzer sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Dünyada

tamamen dijital sistemle tanı veren patoloji laboratuvarlarının sayısı artmaktadır. (Cheng et al, 2016; Fraggeta, Garozzo, Zannoni, Pantanowitz & Rossi, 2017; Stathonikos et al, 2013). Bununla birlikte dijital mikroskopiye geçiş nispeten yavaştır. Bunun teknik, kültürel, mali nedenleri yanı sıra ruhsat alma ile ilgili engeller de söz konusudur (Pantanowitz et al,2018).

Tablo 2. Dijital patolojinin olumlu yönleri

- Dijital slaytlar, kolayca;
  - Depolanabilir,
  - Arşivden çıkartılabilir,
  - Farklı merkezlere gönderilerek konsülte edilebilir ve tartışılabilir.
- Görüntüler işaretlenebilir
- Morfometrik analiz yapılabilir
- Ekranda aynı anda birçok görüntü yan yana incelenerek karşılaştırılabilir.
- Yapay zeka çalışmalarına olanak sağlar.

TIP EĞİTİMİNDE DİJİTAL PATOLOJİNİN KULLANIMI

Dijital patolojinin eğitim alanında kullanımı şimdilik rutin tanı, konsültasyon ve araştırma amaçlı kullanımının gerisinde olsa da dünyanın farklı bölgelerinden gelen yayınlar, tüm dünyada yaygınlaşma eğiliminde olduğunu göstermektedir (David et al, 2018; Foad, 2017; Helle et al, 2011; Lee et al, 2019; Nauhria &Ramdass, 2019; Ordi et al, 2015; Sağol et al, 2015; Samal & Prakash, 2019; Simok et al, 2019; Simavalai, Murthy, Gupta & Woolley, 2011; Vhriterhire, Orkuma, Jegede, Omotosho, Adekwu, 2016). 2010-2020 arasındaki 10 yıllık döneme ilişkin literatürde, tıp fakültelerindeki patoloji eğitiminde dijital ve ışık mikroskopisinin karşılaştırıldığı 11 yayın bulunmaktadır. Bu yayınların tümünde dijital mikroskopi öğrenciler tarafından kabul görmüş ve öğrenme üzerinde olumlu etki göstermiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Tıp fakültelerinde patoloji eğitiminde dijital patoloji ile ışık mikroskopisini karşılaştıran 2010-2020 arasında yayınlanmış çalışmalar

	Araştırmacı	**Amaç ve çalışma düzeni**	**Bulgular**	**Sonuç**
1	Simavalai 2011	4.ve 5.sınıf öğrencilerinde (n=53) online DM uygulamasının avantajlarının anket ile sorgulanması	Öğrencilerin %50'den fazla önemli /çok önemli bulduğu parametreler: online DM eğitimi ile "daha kaliteli görüntü, daha hızlı öğrenme, daha kullanışlı, daha iyi teknoloji, herkes görüntüleri görebiliyor, slaytlarda işaretlemeler mevcut, okul saatleri dışında da erişim var"	Öğrencilerin hemen tamamı DM teknolojisinden memnun kaldı. SM, patoloji eğitimine erişimi, kalitesini, kantitesini ve maliyeti olumlu etkiler

2	Helle 2011	2. sınıf tıp öğrencilerinde (n=120) DM uygulamasının sonuçlarını değerlendirmek	Olumlu yorumlar: Bağımsız çalışma veya evde çalışma, slaytlardaki işaretlerden yararlanma, hücreleri daha iyi görme	Zenginleştirilmiş eğitim yöntemi kullanılmaya uygundur ve geliştirilmelidir.
3	Sağol 2015	2. sınıf (n=188) ve 3.sınıf (n=163) öğrencilerinde DM ile yapılan uygulama derslerinde yeni tekniğin etkisinin değerlendirilmesi	Öğrencilerin kuvvetle onayladıkları avantajlar: %63.7 çok pratik, %56.5 yazılımı kullanıcı-dostu, %55.6 daha az zaman harcanıyor, %75 görüntü kalitesi iyi, %56.1 interaktif tartışma avantajı, %68.9 evde erişebilmek	DM, patoloji eğitimine katkı sağlayabilir.
4	Ordi 2015	Tıp 3 öğrencilerinde DM (n=93) ve IM (n=88) ile öğrenme ve uygulama başarısının değerlendirilmesi	Öğrencilerin toplam geri bildirimi olumludur. DM ile daha hızlı çalıştılar ve %70'i navigasyonu daha kolay buldu. Her yerden erişebilmek en avantajlı özelliği olarak bildirildi. İş yükünde azalma sağladı.	DM, IM'nin yerini başarıyla alabilir.
5	Vhriterhire 2016	4. sınıf öğrencilerinde (N=55) mikroskop slaytlarına karşın dijital slaytlarla çalışmanın etkinliği	Öğrenciler, cam slaytlar yerine işaretlenmiş dijital görüntüleri tercih etti (%91).	Tıp öğrencileri teknoloji ile güçlendirilmiş öğrenmeyi ve yeni eğitim yöntemlerinin entegrasyonunu istiyor.
6	Foad 2017	Tıp 2 (n=40) öğrencilerinde DM ve IM'nin öğrenmeye etkisi	DM ile eğitim alan öğrenciler daha iyi notlar aldılar ve okul dışında 2.5 saat daha fazla çalıştılar.	DM geçerli bir eğitim aracıdır ve hem öğrenciler hem de eğtimciler için uygundur.
7	David 2018	Tıp öğrencilerinde (n=126), kaliteli dijital slaytlar ile eğitimin öğrenme sürecine katkısı	Yüksek WSI klik sayısı saptandı	Öğrenciler, dijital mikroskopiden ve yüksek kalitede eğitim içeriklerinden yararlanıyor.
8	Samal 2019	Tıp öğrencilerinde (n=152) DM ve IM ile histopatoloji eğitiminin öğrenme ve performansa etkisi	Öğrencilerin %83'ü DM'yi tercih etti ve daha yüksek notlar aldı ($p<0.001$)	DM kullanımı öğrenmeyi ve performansı anlamlı artırmaktadır.
9	Nauhria 2019	Tıp 2 öğrencilerinde N=152) DM ve IM'nin öğrenme ve performansa etkisi	Öğrencilerin %83'si DM kullanmayı tercih etti DM kullananların notları daha yüksektir ($p<0.001$).	DM kullanımı öğrenmeyi ve performansı artırır.
10	Simok 2019	Tıp 1 ve 2. Sınıf öğrencilerinde (n=120), DM ve IM ile öğrenme motivasyonunun değerlendirilmesi	DM ile öğrencilerin yetkinlik skorları daha yüksektir ($p=0.037$). İlgi, baskı ve değer skorları da yüksek bulundu.	DM kullanımı, öğrencilerde, histolojinin öğrenilmesinde daha yüksek yetkinlik algısı sağlamıştır.
11	Lee 2020	3. sınıf (n=662) ve 4. sınıf öğrencilerinde (n=651) DM'nin akademik performansa, eğitmen ve öğrenci algılarına ve test skorlarına etkisi	IM+DM ile eğitim alanlarda "F" daha az ($p<0.001$) ve notlar daha yüksek ($p<0.001$).	DM ile laboratuvarda öğrenme daha iyidir.

DM: Dijital mikroskopi; IM: Işık mikroskopisi; WSI: Tam slayt görüntüleme

WSI ile hazırlanan dijital slaytların eğitimde birçok avantaj sağladığı ortaya konmuştur (Tablo 4) (Saco et al, 2016). Sanal slaytların avantajlarından biri öğrenciler tarafından her zaman ve her yerde görüntülenebilmeleridir. Sınıfta eşzamanlı eğitim ve işaretleme yapılabilir. Seçilen kaliteli bir kesit istenen sayıda öğrenci ile paylaşılabilir. Grup çalışmaları mümkündür. Nadir slaytların kırılması ya da kaybolması riski ortadan kalkmıştır. Dijital patolojinin eğitimde kullanılması öğrencinin motivasyonunu ve kendi kendine öğrenme becerisini artırmaktadır ve sonuçta öğrenme sürecinin kalitesi de yükselmektedir (David et al, 2018; Hamilton, Wang & McCullough, 2012; Leifer, 2014; Sagun & Arias, 2018). Olguya ait diğer verilerin eklenmesi sayesinde olgu-bazlı ve problem-bazlı öğrenme mümkündür (Resim 2) .

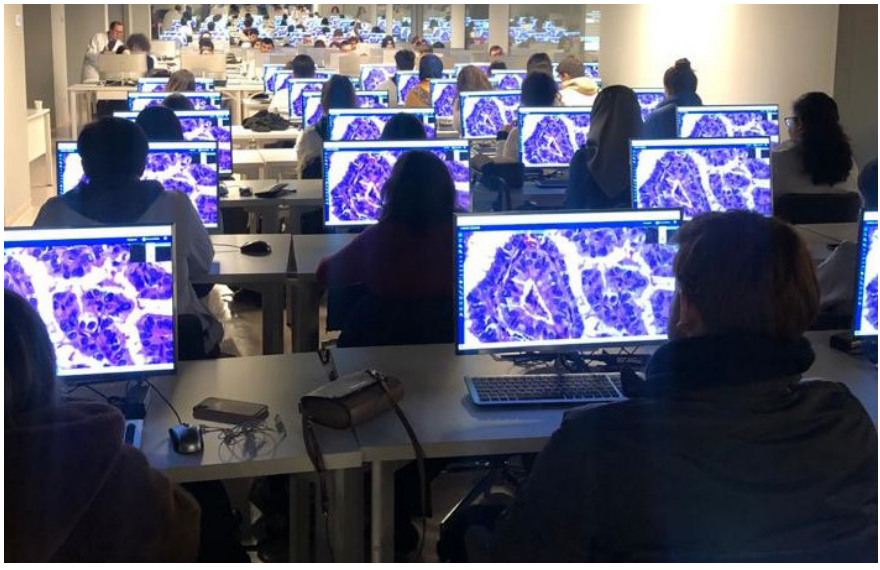
Tablo 4. Dijital patolojinin eğitimdeki yararları

o Öğrenciler bilgisayar kullanmaya alışkın olmaları sayesinde dijital mikroskopiye de kolay uyum sağlamaktadır.
o Öğrenci internet erişimi olan her yerden eğitime katılabilir. Sınıfta olması gerekmez.
o Masaüstü bilgisayar, cep telefonu, I-pad gibi farklı araçlar kullanabilir.
o Çok sayıda kişi aynı anda eğitim alabilir.
o Öğrenciler eğitmen ile aynı görüntüye ve lezyon alanına bakabilirler ve daha interaktif şekilde derse katılabilirler.
o Sisteme, histopatolojik görüntü yanı sıra makroskopik görüntüler, immün boyalar, radyolojik görüntüler ve klinik veriler de eklenebilir. Bu sayede öğrenci olguyu bütüncül şekilde değerlendirebilir.
o Aynı anda birkaç görüntü yan yana incelenebilir ve karşılaştırılabilir.
o Eğitmen ve öğrenci görüntüler üzerine işaretler koyabilir.
o Dijital slaytların bozulma ve kaybolma gibi riskleri yoktur.
o Küçük dokular veya nadir olgular da tüm öğrenciler tarafından incelenebilir.
o FISH veya immünfloresan yapılmış olgularda floresans kaybı olmaz.
o Olgulara ulaşmak kolaydır; Arşivde uzun zaman ve emek harcama sorunu ortadan kalkar.

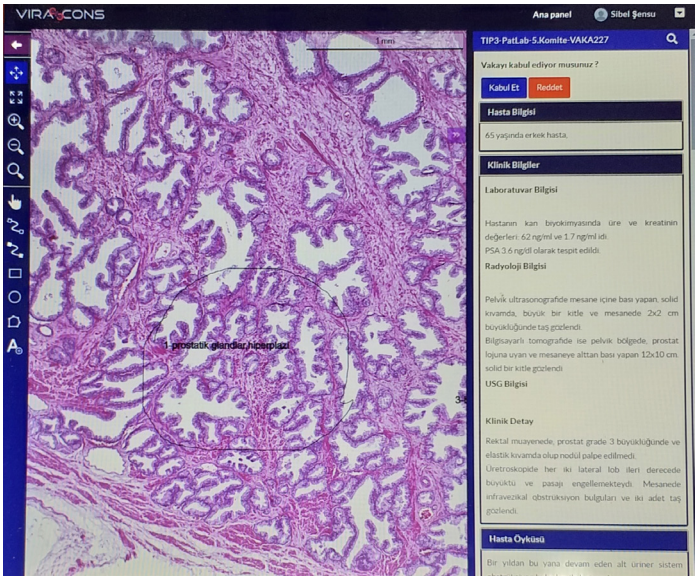
Hamilton (2012), Queens's University of Belfast'ta sanal slaytların ilk kez kullanılmaya başlandığı dönemde Tıp 2 öğrencileri ile bir araştırma yapmıştır. Daha önce bir yıl süreyle konvansiyonel mikroskop kullanmış olan öğrencilerin %88'i sanal mikroskobu tercih ettiğini söylemiştir. Öğrencilerin %99'u sanal slaytları incelemenin kolay olduğunu, %93'ü dijital mikroskopun en az normal mikroskop kadar iyi olduğunu belirtmiştir. Öğrenciler daha ilgili görünmüştür. (Hamilton et al, 2012). Hamilton (2012), ayrıca, öğrencileri ışık mikroskobu ve dijital mikroskop ile eğitim alanlar olmak üzere iki gruba ayırmış ve sanal slayt kullananlarda belirgin performans artışı saptamıştır (Hamilton et al, 2012). Sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Kumar R.K., Velan G.M., Korell S.O., Kandara M, Dee F.R.& Wakefield D., 2004; Kumar R.K., Freeman B, Velan G.M.& Permentier P.J.D, 2006; Lee et al, 2019; Nauhria&Ramdass, 2019; Ordi et al; 2015; Sağol et al, 2015; Samal&Prakash, 2019; Simok et al, 2019; Vhriterhire et al, 2016) (Tablo 3).

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2019-2020 akademik yılında dijital patoloji laboratuvarı (DIGILAB) kurulmuş olup Histoloji ve Tıbbi Patoloji uygulama dersleri DIGILAB'da yapılmaya başlanmıştır. DIGILAB, aynı anda 80 öğrencinin tek başına kullanabileceği ekran ve altyapı kapasitesine sahiptir. Dijital Laboratuvarda yapılan Tıbbi Patoloji mikroskopi derslerinde, Virasoft Dijital Patoloji ve Yapay Zeka Yazılım Şirketinin uzaktan eğitim platformu Edupath uygulaması tarafından kurulan dijital patoloji sistemi kullanılmaktadır. Akademik yıl başında eğitimciler tarafından belirlenen olgulara ilişkin mikroskopi örnekleri "Whole Slide Imaging" (WSI) yöntemiyle bütün olarak taranarak bulut tabanlı (*cloud-based*) bir sisteme yüklenir. Her uygulama öncesinde ilgili olgu numaraları öğrencilere bildirilir. Olguların mikroskobik görüntülerine kullanıcılar (öğrenciler ve eğitmenler) kendilerine ait kullanıcı adı ve şifreler ile uzaktan erişir, ilgili görüntüleri ve klinik verileri inceleyerek derse hazırlanırlar. Uygulama sırasında eğitimci, olgunun özelliklerini kendi ekranındaki görüntüye bakarak anlatır ve aynı anda öğrenciler kendi ekranlarından bu görüntüleri takip ederler (Resim 1). Bu sırada aynı platforma yüklenmiş klinik veriler de incelenerek tartışılır (Resim 2). Daha sonra öğrenciler olguları kendi başlarına tekrar inceleyerek olgu ve problem bazlı bir öğrenme süreci yaşarlar. Böylece, en üst düzeyde öğrenmeyi sağlayacak interaktif bir uygulama gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır.

Resim 1. İstinye Üniversitesi dijital mikroskopi laboratuvarı DIGILAB'da yüz yüze dijital mikroskopi eğitimi



Resim 2. ISU Tıp Fakültesi'nde dijital patoloji uygulamasında mikroskopik bulguların olguya ait klinik bilgiler eşliğinde incelenmesi



TELEPATOLOJİ VE UZAKTAN EĞİTİMDE KULLANIMI

Uzaktan eğitim, öğretim ve ölçme-değerlendirmelerin yapılması için multimedya iletişim komponentlerinin kullanılması, tele-eğitim olarak adlandırılır. (Szymas, 2000). Szymas (2000) uzaktan eğitimle ilgili makalesinde, geniş-bant telekomünikasyon bağlantıları ve elektronik multimedya tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, özelleşmiş merkezlerden toplanan bilginin, öğrencilere daha hızlı aktarılabildiğini ve öğrencilerine en son bilimsel verileri en hızlı şekilde aktarabilen ülkelerin avantajlı hale geçtiğini söylemektedir. Öte yandan öğrenci sayısındaki artışa karşın uzmanlaşmış eğitimci sayısı azdır ve bunun sonucunda, eğitim giderek daha pahalılaşmaktadır. Ayrıca tıbbi bilgiler her beş yılda iki katı artmakta olup yeni terapilere ve yeni ilaçların etkilerine ilişkin en yeni bilimsel araştırmaların sonuçlarına hızla erişmek gerekmektedir. Tele-eğitimin bu açıdan da uygun bir çözüm olabileceği belirtilmektedir (Szymas, 2000).

Telepatoloji, farklı yerlerdeki patoloji uzmanlarının, telekomünikasyon bağlantıları aracılığı ile histopatoloji ve sitopatoloji görüntüleri üzerinden konuşarak tanıya yönelik çalışma yapmasıdır (Sergi, 2019; Szymas, 2000). Frozen kesit değerlendirmeleri ve uzman konsültasyonları telepatolojinin en yaygın kullanıldığı alanlardır. Uzaktaki hastanelerde çalışan patoloji uzmanlarının daha büyük ve özelleşmiş merkezlere bağlanabilmeleri önemli bir avantajdır. Ancak, başarılı bir telepatoloji uygulaması için iyi bir görüntü kalitesine, yüksek transfer hızına ve yüksek ekran çözünürlüğüne ihtiyaç vardır (Szymas, 2000). Ayrıca yasal ve etik düzenlemelerin de yapılması gereklidir.

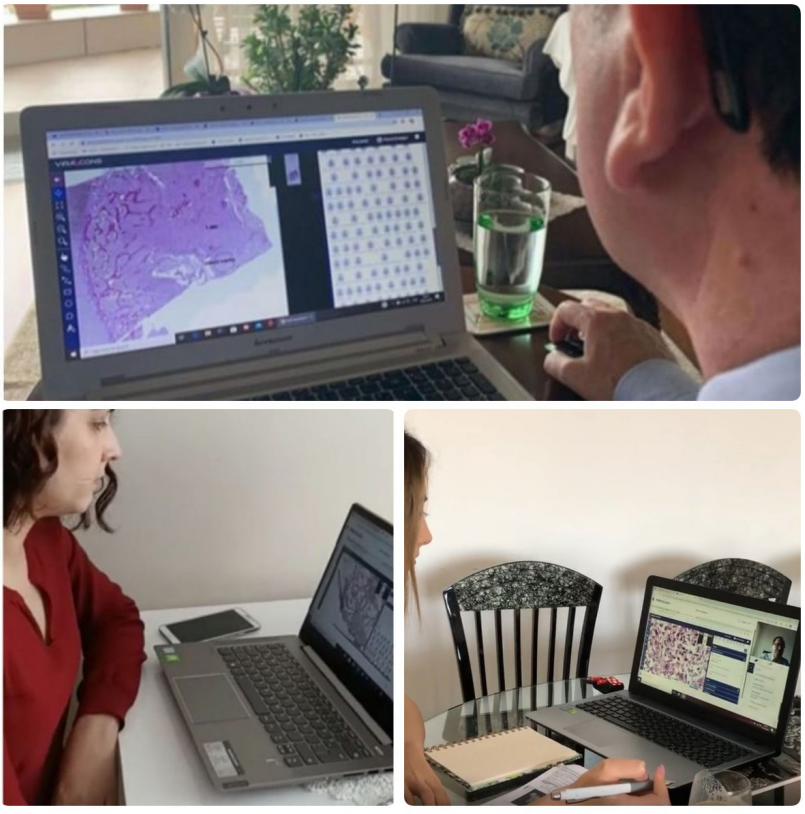
Eğitimde telepatoloji kullanımı şimdiye kadar daha az gündeme gelse de günümüz koşulları dikkate alındığında kullanımı giderek artacak gibi görünmektedir. Telepatoloji sayesinde farklı coğrafi bölgelerde bulunan öğrencilerin ve eğitimcilerin histopatoloji derslerini interaktif şekilde yapması olanaklı hale gelmektedir. 2020'de yaşadığımız COVID-19 pandemisi gibi uzaktan eğitimin zorunlu hale geldiği özel durumlarda da eğitimin aksamadan sürmesini sağlamıştır (Hamilton et al, 2012; Saco et al, 2016; Samueli, Sror, Jotkowitz, & Taragin, 2020; Szymas,2000; Zhong, Sun, Zhang, Liu & Jiang, 2020, preprint). Sınıfta yüz yüze yapılan dijital patoloji mikroskopi eğitimini, telepatoloji uygulaması ile uzaktan gerçekleştirmek mümkündür. Öğrenciler, sınıfta yapılan laboratuvar eğitimine benzer şekilde, sisteme yüklenmiş dijital slaytlara istedikleri yer ve zamanda ve istedikleri araç ile (bilgisayar, tablet ve/veya akıllı telefon) bakabilirler; olguya ait yüklenmiş klinik ve radyolojik verilere erişebilirler ve olguyu bütüncül şekilde değerlendirebilirler. Ders saatinde ise hem eğitmen hem de öğrenciler, istedikleri yerden gerçek zamanlı ve interaktif olarak eğitime katılabilirler.

Ford ve ark., Kanada, British Columbia bölgesinde patoloji uzmanı yetersizliği bulunan üç kampüste ortak bir eğitim gerçekleştirmeyi başarmış ve uzaktan eğitim deneyimlerini bir makale ile aktarmıştır (Ford J.C, Pinder K. E, Ovalle W & Li C.H., 2008). British Columbia Üniversitesi Tıp Fakültesi, tıp eğitimi müfredatını, Prince George, BC ve Victoria, BC şehirlerindeki kampüsler ile videokonferans teknolojisi ile paylaşmıştır. Bu yolla interaktif dersler yanı sıra laboratuvar uygulamaları da ortak yapılmıştır. Bu sırada üç kampüsten birinde bulunan bir eğitimci canlı olarak diğer iki kampüse de eğitim vermiştir. Laboratuvar uygulamalarında önceden taranmış ve işaretlenmiş sanal slaytlar üç kampüs arasında paylaşılmıştır. Öğrenciler sınıf dışında da kendi başlarına çalışma olanağı bulmuştur. Uygulama sonrasında yapılan analizde, öğrenciler sanal laboratuvar uygulamaları yapılmasını onaylamış, kullanımını kolay bulmuş, öğrenmelerine ve sınav sonuçlarına olumlu etki ettiğini düşünmüştür (Ford et al, 2008). Bu örnek, yeterli eğitimci bulunmayan merkezlerde standart eğitimin sürdürülebilmesinde de uzaktan patoloji eğitiminin ve telepatolojinin yararını göstermektedir.

COVID-19 pandemisi sürecince uzaktan dijital mikroskopi uygulamasının bir örneği İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. 2019-2020 eğitim yılı başından 11 Mart 2020'ye kadar dijital patoloji uygulamaları DIGILAB'da yüz yüze yapılmıştır. COVID-19 sürecinde, tüm eğitimin on-line yapılması kararı üzerine Edupath yazılım uygulaması, üniversitemizin kullandığı uzaktan eğitim platformu Perculus ile birleştirilmiştir. Akademik yıl başında sisteme aktarılan mikroskobik görüntülere öğrenciler yine uzaktan erişmiş ve olgulara ait görüntüler ile klinik verileri incelemiştir. Mikroskopi dersi

saatinde ise kullanıcılar bulundukları yerden (kampüs dışından) derse katılmış ve uzaktan dijital patoloji dersi gerçek zamanlı ve interaktif şekilde yapılmıştır (Resim 3). Uzaktan Dijital Patoloji uygulamasına Tıp 2 ve Tıp 3'den toplam 106 öğrenci katılmıştır. Geri bildirim anket çalışmasında Tıp 3 öğrencilerinin sırasıyla %64'ü ve 14'ü ile Tıp 2 öğrencilerinin %56'sı ve %25'i uygulamayı çok iyi ve iyi bulmuş olup uygulamayı kötü bulan öğrenci oranı %5'in altında kalmıştır. Uygulamanın avantajları; "*preparatlara istediğimiz zaman bakmak, hocaların işaretlediği alanları görebilmek, istediğimiz yeri işaretleyip sorabilmek, istediğimiz zaman tekrar yapmak, preparatları ayrıntılı inceleyebilmek*" olarak belirtilmiş ve okuldaki lab dersi kadar verimli olduğu ifade edilmiştir. Geliştirilmesi gereken konular ise, görüntü kalitesi ve teknik aksaklıklardır. Bir öğrenci uygulamanın güzel olduğunu ama yüz yüze eğitimin yerini tutmadığını ifade etmiştir. Tıp 2 öğrencilerinin %83,3'ü ve Tıp 3 öğrencilerinin %86,4'ü uygulamanın devam etmesini istemiştir (Şensu, Kutlu, Genç, Gürbüz & Erdoğan, 2020, sözlü sunum).

Resim 3. COVID-19 sürecinde ISU Tıp Fakültesi'nde eğitmen ve öğrencilerle gerçek-zamanlı uzaktan dijital mikroskopi uygulaması



2020'de Zhong ve ark. tarafından yapılan çalışmada Çin'de diş hekimliği öğrencilerinde oral histopatoloji eğitiminde uzaktan eğitim ve sanal mikroskopinin kombine edildiği bir eğitim deneyimi ile yüz yüze geleneksel ışık mikroskopisi eğitimi deneyimi karşılaştırılmıştır. COVID -19 pandemisi sırasında 3. sınıfta olan 94 Nanjing Tıp Üniversitesi diş hekimliği öğrencisi, e-öğrenme platformundaki ya da Stomatoloji Sanal Simülasyon Deneyim Öğrenme Merkezindeki derslere katılmıştır (online grup). Sanal simülasyon platformunda, dijital mikroskopi slaytları mevcut olup öğrenciler uzaktan bu kesitlere erişebilmektedir. Eğitmenler, belirlenmiş saatlerde *wechat* ve e-öğrenme platformları üzerinden öğrencilerle buluşmuştur. Bu öğrencilerin test skorları, 2019'da 3. sınıfı okuyan ve yüz yüze ışık mikroskopisi eğitimi alan 98 öğrencinin (geleneksel grup) test skorları ile karşılaştırılmıştır. Online grupta teorik test skorları ($p<0.01$), ortalama toplam skorlar ($p<0.01$) ve toplam yüksek test skoru (test skoru >85) oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (online grupta %54 iken geleneksel grupta %15). Yapılan ankete göre hem uzaktan hem de sanal mikroskopi dersleri öğrenciler tarafından iyi kabul görmüştür (Zhong et al, 2020, preprint). Zhong ve ark. e-öğrenme platformunun farklı öğretme ve öğrenme stillerine uygun olduğu, paylaşım ve tartışma olanağı sağladığını belirtmiştir. Online öğrenmenin yüz yüze öğrenmeden farklı bir yöntem olduğu ve dersin buna göre dizayn edilmesi de önerilmiştir (Zhong, 2020, preprint).

2020'de yayınlanan bir diğer çalışmada İsrail, Ben Gurion Üniversitesi'nden Samueli ve ark. COVID-19 pandemisi sırasında 59 tıp fakültesi öğrencisi ile uzaktan dijital mikroskopi deneyimini aktarmıştır. Öğrencilerin %68'i uygulamayı başarılı bulmuş ve %80'i teknik sorunların en önemli dezavantaj olduğunu belirtmiştir (Samueli et al, 2020).

Günümüz dünyasında tıp eğitiminde uzaktan eğitim teknolojilerinin kullanılması ve telepatoloji gibi seçeneklerin geliştirilmesi zorunlu görünmektedir. Tıp eğitiminin yüzyüze yapılmasının önemi yadsınamasa da gelişen, büyüyen, kalabalıklaşan ve karmaşıklaşan bir dünyada farklı ve modern eğitim seçeneklerin varlığı avantaj sağlayacaktır. Ancak, teknik sorunların ele alınması, internet erişimi ve güçlü bir internet alt yapısı üzerinde durulması gereken konulardır.

SONUÇ

Dijital patolojinin, tıp fakültelerinde patoloji eğitiminde kaliteyi artırdığı ve telepatoloji ile birlikte, eğitimcinin az olduğu uzak bölgeler, yüz yüze eğitime ulaşamayan öğrenciler ya da COVID-19 pandemisi gibi özel durumlar için iyi bir çözüm sunduğu görülmektedir. Dijital patoloji ve telepatolojinin, tıp fakültelerinde ve patoloji ihtisası sürecinde öğrenmeyi kolaylaştıran olgu bazlı, probleme dayalı ya da takım bazlı öğrenme olanaklarından yararlanılmalıdır. Teknik sorunların en aza indirgendiği çözümler eğitim kalitesini ve başarıyı artıracaktır.

KAYNAKLAR

Afework A, Beynon MD, Bustamante F, Cho S, Demarzo A, Ferreira R…. Tsang H. (1998). Digital dynamic telepathology--the Virtual Microscope. Proc AMIA Symp., 912-916.

Ahmed, R., Shamim, K.M., Talukdar, H.K.& Parvin, S. (2018) Light Microscopy for Teaching-Learning in Histology Practical in Undergraduate Medical Education of Bangladesh-a Teachers' Perspective. South-East Asian Journal of Medical Education,12 (1), 26-31.

Barisoni L, Gimpel C, Kain R, Laurinavicius A, Bueno G, Zeng C,……..Hewitt S.M. (2017). Digital pathology imaging as a novel platform for standardization and globalization of quantitative nephropathology. Clin Kidney J, 10(2), 176–187.

Bera, K, Madabhushi, A, Schalper K.A, Rimm, D.L., Velcheti V, Madabhushi A. (2019). Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology Nature Reviews Clinical **Oncology**, 16(11), 703-715 .

Cheng C.L., Azhar R, Sng S.H., Chua Y.Q., Hwang J.S., Chin J.P.,…….. Tan P.H. (2016). Enabling digital pathology in the diagnostic setting: navigating through the implementation journey in an academic medical centre. J Clin Pathol, 69(9):784-92.

David L, Martins I, Ismail M.R., Fernandes F, Sidat M, Sexias M….Carrilho C. (2018). Interactive Digital Microscopy at the Center for a Cross-Continent Undergraduate Pathology Course in Mozambique. Pathol Inform, 9:42. Published online 2018 Dec 3. doi: 10.4103/jpi.jpi_63_18.

Evans AJ, Salama ME, Henricks WH & Pantanowitz L. (2017). Implementation of Whole Slide Imaging for Clinical Purposes Issues to Consider From the Perspective of Early Adopters. Arch Pathol Lab Med, 141: 944–959.

Ferreira R, Moon B, Humphries J, Sussman A, Saltz J, Miller R, Demarzo A. (1997). The virtual microscope. Proc AMIA Annual Fall Symp, 449-453.

Foad A.F.A. (2017). Comparing the use of virtual and conventional light microscopy in practical sessions: Virtual reality in Tabuk University. Journal of Taibah University Medical Sciences, 12(2), 183e186.

Ford J.C., Pinder K.E., Ovalle W.K.& Li C.H. (2008). Pathology education in a multisite urban/rural distributed curriculum.Human Pathology, 39 (6), 811-816.

Fraggetta F, Garozzo S, Zannoni G.F., Pantanowitz L& Rossi E.D. (2017). Routine Digital Pathology Workflow: The Catania Experience. J Pathol Inform, 19;8:51.

Garcia-Rojo M. (2016). International Clinical Guidelines for the Adoption of Digital Pathology: A Review of Technical Aspects. Pathobiology, 83, 99–109.

Hamilton P.W., Wang Y, McCullough S.J. (2012). Virtual microscopy and digital pathology in training and education, APMIS 120, 305-315.

Helle L, Nivala M, Kronqvist P, Gegenfurtner A, Björk P, Säljö R. (2011). Traditional microscopy instruction versus process-oriented virtual microscopy instruction: a naturalistic experiment with control group. Diagn Pathol, 6 Suppl 1(Suppl 1):S8. Published 2011 Mar 30. doi:10.1186/1746-1596-6-S1-S8.

Holzinger A, Malle B, Kieseberg P, Roth PM, Müller H, Reihs R, Zatloukal K. *[Submitted on 18 Dec 2017].* Towards the Augmented Pathologist: Challenges of Explainable-AI in Digital Pathology. arXiv:1712.06657 [cs.AI]

Kumar, R. K., Velan, G. M., Korell, S. O., Kandara, M., Dee, F. R., & Wakefield, D. (2004). Virtual microscopy for learning and assessment in pathology. The Journal of pathology, 204(5), 613–618. https://doi.org/10.1002/path.1658.

Kumar, R. K., Freeman, B., Velan, G. M., & De Permentier, P. J. (2006). Integrating histology and histopathology teaching in practical classes using virtual slides. Anatomical record. Part B, New anatomist, 289(4), 128–133. https://doi.org/10.1002/ar.b.20105

Lee BC, Hsieh ST, Chang YL, Tseng FY, Lin YJ, Chen Y-L, ……. Chang S-C. (2019). A Web-Based Virtual Microscopy Platform for Improving Academic Performance in Histology and Pathology Laboratory Courses: A Pilot Study. Anat Sci Educ, doi:10.1002/ase.1940

Leifer Z. (2014). The Use of Virtual Microscopy and a Wiki in Pathology Education: Tracking Student Use, Involvement, and Response. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, *2014*, 274134. https://doi.org/10.1155/2014/274134

Nauhria S & Ramdass P.V.A. (2019). Randomized cross-over study and a qualitative analysis comparing virtual microscopy and light microscopy for learning undergraduate histopathology. Indian J Pathol Microbiol. 2019 Jan-Mar;62(1):84-90.

Ordi O, Bombí JA, Martínez A, Ramírez J, Alòs L, Saco A…. Ordi J. (2015). Virtual microscopy in the undergraduate teaching of pathology. J Pathol Inform, 6:1. doi:10.4103/2153-3539.150246

Pantanowitz, L., Sharma, A., Carter, A.B. (2018). Twenty years of digital pathology: An overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives. J Pathol Inform, 9: 40. doi: 10.4103/jpi.jpi_69_18: 10.4103/jpi.jpi_69_18

Saco A, Bombi JA, Garcia A, Ramírez J & Ordi J. (2016). Current status of whole-slide imaging in education. Pathobiology, 83, 79–88.

Sagun L & Arias R. (2018). Digital Pathology: An Innovative Approach to Medical Education. Philippine Journal of Pathology, 3(2), 7. Retrieved from https://philippinejournalofpathology.org/index.php/PJP/article/view/111

Sağol Ö, Yörükoğlu K, Lebe B, Durak MG, Ulukuş Ç, Tuna B, …. Özer E. (2015). Transition to Virtual Microscopy in Medical Undergraduate Pathology Education: First Experience of Turkey in Dokuz Eylül University Hospital. Turk Patoloji Derg, 31(3), 175-180.

Samal N & Prakash R.V. (2019). Randomized cross-over study and a qualitative analysis comparing virtual microscopy and light microscopy for learning undergraduate histopathology. Indian J Pathol Microbiol , 62, 84-90.

Samueli, B., Sror, N., Jotkowitz, A., & Taragin, B. (2020). Remote pathology education during the COVID-19 era: Crisis converted to opportunity. *Annals of diagnostic pathology*, *49*, 151612. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151612 .

Sergi CM. (2019). Digital Pathology: The Time Is Now to Bridge the Gap between Medicine and Technological Singularity. doi: 10.5772/intechopen.84329

Simok A.A., Hadie S.N.H., Abdul Manan H, Yusoff M.S.B., Noor N.F.M, Asari M.A. Kasim F. (2019). The impact of virtual microscopy on medical students' intrinsic motivation. Education in Medicine Journal, 11(4):47–59.

Sivamalai S, Murthy SV, Gupta TS & Woolley T. (2011).Teaching pathology via online digital microscopy: positive learning outcomes for rurally based medical students. Aust J Rural Health.,19(1):45-51.

Stathonikos N, Veta M, Huisman A, van Diest PJ. (2013). Going fully digital: Perspective of a Dutch academic pathology lab . J Pathol Inform,, 4:15.

Szymas J. (2000). Teleeducation and Telepathology for Open and Distance Education Analytical Cellular Pathology, 21 (3-4), 183-91.

Şensu S, Kutlu S, Genc N, Gurbuz Y & Erdogan N. (2020, Haziran) "COVID-19 Sürecinde Uzaktan Dijital Patoloji Mikroskopi Uygulaması: Dijital Patolojinin Tıp Eğitimine Entegrasyonu Örneği". 1. Uluslararası Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Çalışmalar Kongresinde sunulmuştur. İstanbul, Türkiye.

Vainer B, Mortensen NW, Poulsen SP, Sorensen AH, Olsen J, Saxild HH&Johansen FF. (2017). Turning Microscopy in the Medical Curriculum Digital: Experiences from The Faculty of Health and Medical Sciences at University of Copenhagen. J Pathol Inform, 8: 11.

Vhriterhire R.A., Orkuma J.A., Jegede O.O., Omotosho A.J. & Adekwu A. (2016). Technology – Enhanced Pathology Education: Nigerian Medical Students Perspectives. Journal of Education and Practice, 7(35), 103-108.

Zhong Y, Sun W, Zhang W, Liu L, Xu Y & Jiang Y . (2020, Preprint). Application of Remote Online Learning in Oral Histopathology Teaching: An Acute Response to the COVID-19 Pandemic. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-51823/v1

Bölüm 48

TÜMÖRLER İÇİN İMMÜNOTERAPİ

Sanem GÖKÇEN[1]
Handan KAYHAN[2]

1 Öğretim Görevlisi Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, sanemgokcen@gazi.edu.tr
2 Öğretim Görevlisi Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, handankayhan@gazi.edu.tr

TÜMÖRLER İÇİN İMMÜNOTERAPİ

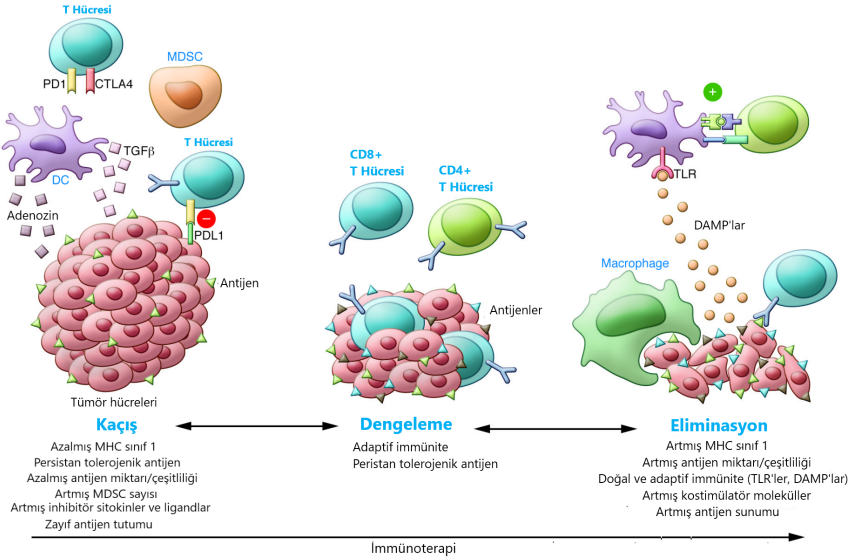
Kanser, birçok tedavi yaklaşımına rağmen hala dünya çapında ölüm nedenlerinin başlıca sebebini oluşturmaktadır. Kanser tedavisinin başlıca üç formu bulunmaktadır: cerrahi, kemoterapi ve radyasyon terapisi. Bununla birlikte bu standart yaklaşımların noksanlıkları olabilmektedir, bu yüzden başka tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur (Riley, June, Langer, & Mitchell, 2019). Kanser hastalarının immünolojik yaklaşımlarla tedavisini, onkologlar ve immünologlar yıllardır çalışmaktadır. İmmünolojik bir yaklaşıma ilginin olmasının en önemli nedeni, kanser için en geçerli terapilerin, bölünen hücreleri öldüren veya hücre bölünmesini bloke eden ilaçlara dayalı olmasından ve bu tedavilerin normal prolifere olan hücreler üzerine ciddi etkileri bulunmasından dolayıdır. Sonuçta kanserlerin tedavisi, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Tümörlere immün yanıtlar, tümör antijenlerine spesifik olabilmektedir ve birçok normal hücreye zarar vermeyecektir. Bu yüzden immünoterapi, bu zamana kadar bulunmuş tümöre en spesifik tedavi olma potansiyeline sahiptir (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012).

Sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) ve programlanmış hücre ölümü proteini-1'e *(*PD-1*, programmed death-1*) karşı bloke edici antikorlar kullanılarak yapılan immün kontrol noktası tedavisi ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleriyle elde edilen son zamanlardaki klinik başarılar da, kanser hücrelerinin yok edilmesinde immün sistemin belirleyici olduğu sonucunu göstermektedir (Couzin-Frankel, 2013). Tümörler için immünoterapi, tümörlere karşı zayıf konak immün yanıtını çoğaltmayı (aktif immünite) ve pasif immünitenin bir formu olan tümöre spesifik antikorların veya T hücrelerinin uygulanmasını hedeflemektedir (Abbas et al., 2012).

İmmünite, İnflamasyon ve Kanser

Kanserin immün kaçış mekanizmasının altta yatan nedenlerini açıklamak ve etkili immünterapileri tasarlamak için immün sistemle nasıl etkileşim içinde olduğunu anlamak önemlidir. Son on yıl içinde fare modelleri ve kanserli hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, malign hale dönüşmüş hücreleri tanıma ve yok etmede immün sistemin önemini göstermiştir. Ayrıca immün sistem tümör gelişimini arttırmada kritik bir rol oynamaktadır. İmmün sistemin kanser gelişimini baskıladığı ve/veya arttırdığı bu çift yönlü rolü, "kanserin immündüzenlenmesi" olarak adlandırılmıştır ve üç fazdan oluşmaktadır: Eliminasyon (*Elimination*), Dengeleme (*Equilibrium*) ve Kaçış (*Escape*) (Mittal, Gubin, Schreiber, & Smyth, 2014). Kaçış fazı; zayıf antijen ifadelenmesi, immünsupresif sitokinler, myeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*) ve T hücreleri üzerindeki negatif düzenleyici reseptörlerle meydana gelmektedir. Dengeleme fazında, tümör ve adaptif immün sistem bir arada bulunmaktadır. Burada, immün sistem bir büyüme-inhibitör çevre oluşturmakta ve

antijenik tümör büyümesi kontrol altındadır. Tümör eliminasyonunda, çok fazla antijenik olan tümör klonları hem doğal hem de adaptif immün sistemler aracılığıyla tanınmakta ve yok edilmektedir. İmmünoterapinin çeşitli formları (aşılar, adoptif hücre transferi, hedefe yönelik immünoterapötikler gibi), dengenin kaçış ve dengeleme fazlarından eliminasyon yönüne doğru kaymasını hedeflemektedir. Kısaca, tümör mikroçevresindeki immün düzenlenmeyi anlayarak, endojen antitümör yanıtları baskılayan kilit yolaklar hedef alınabilmektedir, bu da kanserli hastalar için potansiyel yeni tedavilerin önünü açmaktadır. (Şekil 1) (Kalbasi, June, Haas, & Vapiwala, 2013).



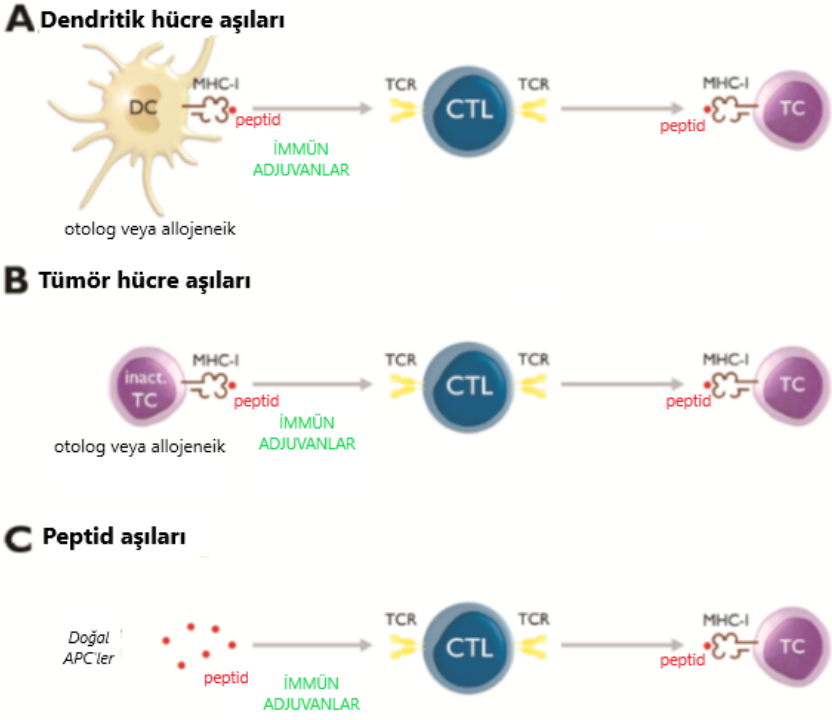
Şekil 1: *Kanserin immün düzenlenmesinin üç fazı (Kalbasi et al., 2013). TLR=Toll-benzeri reseptör, DAMP=H*asarla ilişkili *moleküler paternler, MDSC=Myeloid kökenli baskılayıcı hücreler, MHC= Majör histokompatibilite kompleksi, PD-1=Programlanmış hücre ölümü proteini-1, CTLA-4= Sitotoksik T lenfosit antijeni-4, TGF-β= Transforme* edici *büyüme faktör beta 1*

Tümörlere Karşı Aktif Konakçı İmmün Yanıtlarının Uyarılması

Tümör Antijenleri ile Aşılama

Tümörü taşıyan bireylerin tümör antijenleri ile immünizasyonu, tümöre karşı immün yanıtların artmasına neden olabilmektedir. Buradan yola çıkarak son on yılda kanserin ilerlemesini durdurmak ve tekrar etmesini önlemek için farklı tipte kanser aşıları geliştirilmiştir. Bunlar dendritik hücre aşıları veya bütün tümör hücreleri gibi hücre temelli aşılar, protein/peptid aşıları, viral/bakteriyel temelli aşılar ve RNA ve DNA aşılarını içeren gen-temelli aşılardan oluşmaktadır (Gatti-Mays, Redman, Collins, & Bilusic, 2017; McNamara, Nair, & Holl, 2015; Russell & Barber, 2018; Shang et al., 2017; Toussaint, Chauchet, Wang, Polack, & Le Gouëllec, 2013). Tümöre spesifik sitotoksik T lenfositler (STL'ler) tarafından tanınan peptidlerin tanımlanması ve STL'ler

tarafından tanınan tümör-spesifik antijenleri kodlayan genlerin klonlanması, tümör aşıları için aday olmuştur (Yong et al., 2012). İlk aşı yaklaşımlarından biri olan pürifiye (saflaştırılmış) tümör antijenleri artı adjuvanlarla immünizasyon hala denenmektedir. Yakın zamanda terapötik dendritik hücre aşıları, kanser hastalarını kendi tümörlerine karşı immünize etmek için kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda hastalardan saflaştırılmış (pürifiye edilmiş) dendritik hücreler, ya tümör antijenleriyle inkübe edilmekte ya da bu antijenleri kodlayan genlerle transfekte edilmektedir ve daha sonra hastaya geri enjekte edilmektedir (Lamberti et al., 2020). İdeal olarak terapötik aşılar, hem naif T hücrelerini hazırlamalı hem de var olan hafıza T hücrelerini modüle etmelidir, yani etkili STL'leri elde edebilmek için koruyucu olmayan $CD8^+$ T hücrelerinden sağlıklı $CD8^+$ T hücrelerine bir dönüşüm indüklenmelidir. Aslında kanser kronik bir hastalıktır ve gerçekte eğilimli T hücre hafızasıyla ilişkilidir, örnek olarak programlı hücre ölümü proteini-1 (PD-1) ifade eden ve anerjik olan kronik olarak aktive olmuş $CD8^+$ T hücreleri verilebilir. Kısaca aşılama, relapsı önlemek için rol oynayan uzun ömürlü $CD8^+$ T hücrelerinin oluşumuna neden olmalıdır (Şekil 2) (Palucka & Banchereau, 2013).



Şekil 2. *Kansere karşı aşılamanın prensipleri. En önemli üç tip tümör aşısı; dendritik hücre, tümör hücresi ve peptid aşılarıdır. Bu tümör aşılarının hepsi için ortak mekanizma, tümör antijenine spesifik sitotoksik T lenfositlerin (STL) indüksiyonudur. Bu STL'ler, majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) yüzeyinde sunulan tümör antijen parçaları ve belirli peptidleri ifade eden tümör hücrelerini tanıyabilmekte ve öldürebilmektedir.*

Peptid/MHC'nin tanınması, T hücre reseptörü aracılığıyla olmaktadır. ***(A)*** *Dendritik hücreler, profesyonel antijen sunan hücrelerdir ve böylelikle tümör antijenine spesifik STL'leri indüklemektedir. İster otolog ister allojeneik kökenli olsun dendritik hücreler, antijenik materyalle farklı şekillerde yüklenebilmektedir (örneğin, peptidlerle verilerek veya tümör hücre lizatlarıyla). Bu tümör-antijen yüklü dendritik hücreler, genellikle immün adjuvanlarla birlikte uygulanmaktadır.* ***(B)*** *Lizis ile inaktive edilmiş otolog veya allojeneik tümör hücreleri de, tümör antijenine spesifik STL'leri indüklemek için immün adjuvanlarla birlikte kullanılabilmektedir. (C). İmmün adjuvanlarla birlikte uygulanan peptidler de terapötik kanser aşısı olarak kullanılmaktadır. Peptid aşısı temelli yaklaşımlar, bir STL immün yanıtının etkili bir şekilde in vivo uyarılması için fonksiyonel olarak yeterli antijen sunan hücrelerin varlığına dayandırılmaktadır. DC=dendritik hücre, CTL=sitotoksik T lenfosit, TC=tümör hücresi, APC=antijen sunan hücre, TCR=T hücre reseptörü (Palucka & Banchereau, 2013).*

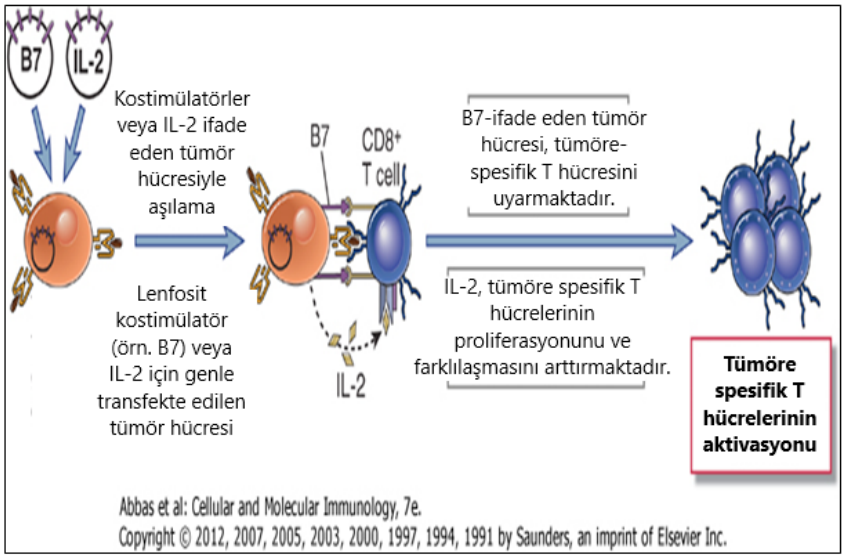
Klinik çalışmalarda alternatif bir yaklaşım, tümör antijenlerini kodlayan viral vektörlerin plazmidlerinden oluşan DNA aşılarının kullanımıdır. Hücresel genlerdeki rasgele nokta mutasyonlar ile ortaya çıkmış antijenler gibi her tümöre özgün olan antijenler için bu aşılama yöntemleri pratik değildir, çünkü her tümörden antijenlerin tanımlanması gerekecektir. Diğer yandan, melanomlardaki MAGE, tirozinaz ve gp100 antijenleri gibi birçok tümör tarafından paylaşılan tümör antijenleri ve çeşitli tümörlerdeki mutasyona uğramış Ras ve p53 proteinleri, belli kanser tiplerine sahip tüm hastalar için potansiyel olarak yararlı immünojenlerdir (Lopes, Vandermeulen, & Préat, 2019).

Viral yolla indüklenmiş tümörlerin gelişimi, viral antijenler veya atenüe canlı virüslerle koruyucu aşılama yapılarak bloke edilebilmektedir. Profilaktik aşılar, HBV ve HPV gibi viral enfeksiyonlara karşı başarılı aşılar geliştirilmesiyle önem kazanmıştır. Geçerli proflaktik aşıların, başlıca virüsü nötralize edici antikorların indüklenmesiyle fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Terapötik aşılar ise daha az başarılı olmuştur (Kanodia, Da Silva, & Kast, 2008).

Kostimülatörler ve Sitokinlerle Tümörlere Karşı Konak İmmünitesini Arttırma

Tümörlere karşı hücre aracılı immünite, tümör hücrelerinde kostimülatörler ve sitokinlerin ifadelenmesiyle ve ayrıca T hücrelerinin ve NK hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunu stimüle eden sitokinlerle tümör taşıyan kişilerin tedavi edilmesiyle arttırılabilmektedir. Tümör hücreleri, zayıf immün yanıtları indükleyebilmektedir çünkü kostimülatörleri yoktur ve çoğunlukla sınıf II MHC moleküllerini ifade etmezler, bu yüzden yardımcı T hücrelerini aktive edemezler. Tümör hücrelerine karşı konak yanıtlarını arttırmak için iki potansiyel yaklaşım; tümöre spesifik T hücreleri için yapay olarak kostimülasyon sağlamak ve tümöre spesifik T hücrelerinin, özellikle de $CD8^+$ STL'lerin aktivasyonunu arttırabilen sitokinleri sağlamaktır. Anti-tümör terapi için T hücre kostimülasyonunu arttırmanın etkinliği, B7 kostimülatör molekülleri kodlayan genlerle transfekte edilen ve hayvanla-

ra aşılamak için kullanılan tümör hücrelerinde yapılan hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. B7-eksprese eden bu tümör hücreleri, uzak bir bölgeye enjekte edilen modifiye edilmemiş tümör hücrelerine karşı koruyucu immüniteyi indüklemektedir (Abbas et al., 2012) (Şekil 3). İmmünostimülatör sitokinler, efektör T hücreleri üzerine aşının etkisini arttırabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda en sıklıkla kullanılan sitokinler IL-2, IL-12 ve GM-CSF'dir. IL-2, immatür T hücrelerinin hem T regülatör hücrelere hem de efektör T hücrelere farklılaşmasına katılmaktadır (Gatti-Mays et al., 2017). IL-12, T hücre aktivasyonu ve efektör fonksiyonuna katılan bir diğer önemli sitokindir ve bir aşıyla kombine edildiğinde aşının etkinliğini arttırmaktadır (Metzger, 2010). GM-CSF, dendritik hücre matürasyonu ve T hücre aktivasyon ve proliferasyonu üzerine aktivitesi açısından birçok klinik çalışmada kullanılmıştır. Bununla birlikte bu molekül, MDSC'leri kapsayan immün baskılayıcı hücrelerin üretimini indüklemektedir ve bu sitokinin in vivo immün aktivasyon ve inhibisyon arasındaki dengeyi nasıl sağladığı henüz net değildir (Zhao, Zhao, & Wang, 2018).

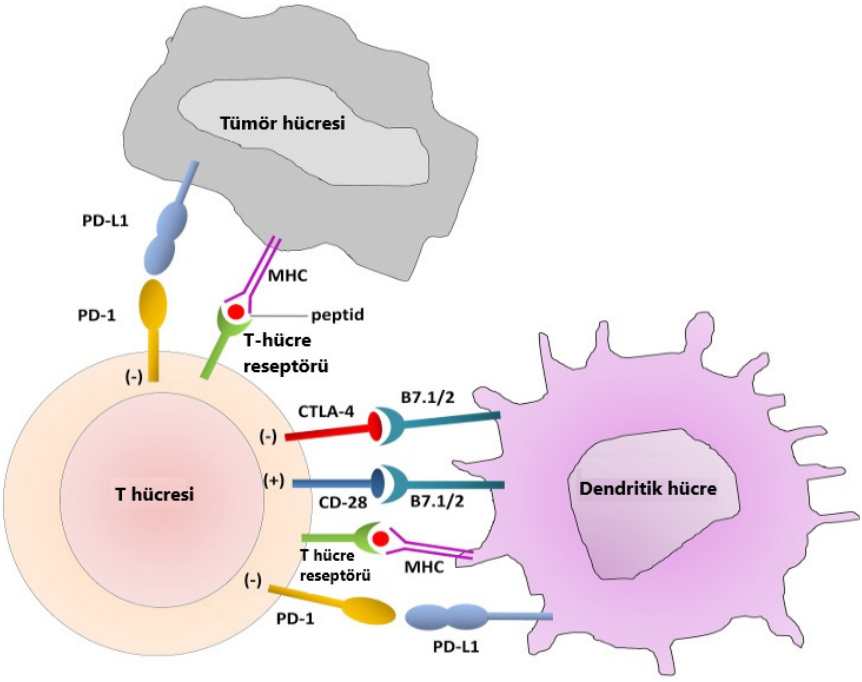


Şekil 3. *Kostimülatör ve sitokin genlerinin transfeksiyonuyla tümör hücresi immunojenisitesinin artması. Bir hayvana transplantasyonda T hücrelerini yeterli şekilde stimüle etmeyen tümör hücreleri reddedilmeyecek ve bu yüzden tümörler büyüyecektir. Kostimülatörler veya IL-2 gibi sitokinleri kodlayan genlerle transfekte tümör hücreleriyle aşılama, T hücrelerinin aktivasyonunun artmasına neden olabilmektedir (Abbas et al., 2012).*

Tümör İmmünitesini Arttırmak için Bloke edici İnhibitör Yolaklar

İmmün kontrol noktaları, immün sistemin bir dizi inhibitör yolağıdır. Fizyolojik olarak immün kontrol noktaları, otoimmün hastalıkları ön-

lemek için self antijenlere toleranstan sorumludur. Ayrıca, kendi normal dokularına çok yönlü zararı kontrol etmek için immün yanıtın süresini ve büyüklüğünü değiştirmektedir (Pardoll, 2012). Tümörler, kendi yararları için inhibitör kontrol noktalarını kullanmaktadır, böylelikle toleransı indüklemekte ve immün yanıttan kaçmaktadır (Motz & Coukos, 2013).



Şekil 4. *Dendritik hücreler ve tümör hücreleriyle hücre etkileşimleri (Zaravinos, 2014)*

CTLA-4, immün yanıtın başlıca negatif düzenleyicilerinden biridir ve özellikle T hücre aktivasyonunun erken evrelerine katılmaktadır. T hücrelerinin aktivasyonu ve efektör fenotiplerinin kazanımı için, HLA kompleksiyle ASH'lerin (Antijen Sunan Hücreler) yüzeyinde sunulan antijenin THR (T Hücre Reseptörü) tarafından tanınması gerekmektedir. Fakat bu temel aşamanın kostimülatör sinyaller ile beraber olması gerekmektedir. Aksi takdirde yeteri kadar aktive olmayan T hücreleri anerjiye ve apoptoza uğramaktadır (Khalil, Smith, Brentjens, & Wolchok, 2016). Genellikle, etkili bir şekilde aktivasyon için gerekli ikinci sinyal, T hücrelerini aktive etmek için THR sinyalizasyonunu çoğaltan CD28'e ASH yüzey molekülleri olan CD80 (B7.1 olarak da bilinir) veya CD86'nın (B7.2 olarak da bilinir) bağlanmasıdır (Dyck & Mills, 2017). Düzenleyici bir mekanizma olarak CD80/CD86 ile CD28'in etkileşimi, *ctla-4* geninin ifadelenmesini ve daha sonra CTLA-4 reseptörünün T hücre yüzeyine translokasyo-

nunu tetiklemektedir (Sharma & Allison, 2015). CTLA-4, CD28'e göre çok daha fazla bir affiniteyle CD80 ve CD86'ya bağlanmaktadır ve aktive edici sinyalizasyon inhibe olmaktadır (Krummel & Allison, 1995). CD28 liganları için yarışmanın yanı sıra, CTLA-4'ün T hücre aktivasyonunu başka mekanizmalar aracılığıyla inhibe ettiği de ileri sürülmektedir. Bu durumda, CTLA-4'ün CD80 veya CD86'a bağlanması ASH yüzeyinden CD80 ve CD86'yı aktif olarak ortadan kaldırmanın yanı sıra T hücresine inhibitör sinyaller göndermektedir (Pardoll, 2012). Bundan başka CTLA-4 inhibitör aktivitesi, yardımcı T hücreler ve regülatör T hücreler (Treg'ler) üzerine de etki etmektedir. Bu şekilde CTLA-4 sinyalizasyonu, yardımcı T hücre aktivitesini inhibe etmekte ve Treg'lerin immün supresif fonksiyonlarını arttırmaktadır (Peggs, Quezada, Chambers, Korman, & Allison, 2009; Wing et al., 2008). İmmünoterapi devrimini başlatan monoklonal antikorlarla CTLA-4'ün bloke edilmesi kanser tedavilerinde hali hazırda kullanılmaktadır. Böylelikle melanoma (Weber et al., 2008), renal hücreli karsinom (Yang et al., 2007), prostat kanseri (van den Eertwegh et al., 2012), üroteliyal karsinom (Carthon et al., 2010) ve over kanseri (Hodi et al., 2008) ile yapılan çalışmalardan pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

Son yıllarda kanser immünoterapisindeki bir diğer önemli buluş, PD1/PD-L1 aksını inhibe eden bileşenlerin geliştirilmiş olmasıdır. Bu yolağın CTLA-4'den farklı fonksiyonları bulunmaktadır. CTLA-4 en çok T hücrelerin ko-stimülasyonuna ve aktivasyonuna katılırken, PD1/PD-L1 THR sinyalizasyonunu ayarlamaktadır (Greenwald, Freeman, & Sharpe, 2005). PD1, aktifleşmiş T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerde (NK, *Natural Killer*) ifadelenen bir inhibitör reseptördür. Bilinen 2 ligandı vardır: PD-L1 (B7-H1 veya CD274 olarak da bilinir) ve PD-L2 (B7-DC veya CD273 olarak da bilinir) (Pardoll, 2012). Bu ligandlar, ASH'lerin yüzeyinde bulunmaktadır, fakat genellikle interferon gamma (IFNγ) gibi sitokinlerin etkisinin bir sonucu olarak tümör hücrelerinde de bulunmaktadır (Khalil et al., 2016). PD1'in ligandlarından birine bağlanması, fosfotaz SHP2 yardımıyla T hücrelerinin aktivasyonuna katılan kinazları inhibe etmektedir (Freeman et al., 2000). Fizyolojik durumlarda bu, inflamatuvar süreçler boyunca periferal dokulardaki T hücrelerinin aktivitesini sınırlandırmakta ve otoimmün hastalıkları önlemektedir. Fakat PD1/PD-L1 aksı, immün sistemden bir kaçış mekanizması olarak tümörler tarafından da kullanılmaktadır (Pardoll, 2012). PD1, farklı tümör tiplerindeki tümörü infiltre eden lenfositlerde (TİL'ler) ifade edildiği bulunmuştur. Diğer bir yandan PD1 ligandları (en çok PD-L1), kanser hücrelerinde (Dong et al., 2002) ve tümör mikroçevresindeki myeloid hücrelerde (Curiel et al., 2003) sıklıkla upregüle edilmektedir. PD-L1 inhibitörleriyle daha az klinik çalışma bulunmaktadır. Bununla beraber, çalışmalarda birçok tümör tipinde yüksek aktivite göstermiştir (Brahmer et al., 2012). Yeni endikasyonlar ve tümörlerde yeni PD1/PD-L1 inhibitörlerinin onaylanması gelecek birkaç yıl içerisinde beklenmektedir.

Lenfosit aktivasyon geni 3 (LAG-3), aktif hale gelmiş T hücreleri, Treg hücreleri, B hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücrelerde ifadelenmektedir. ASH'ler üzerindeki MHC sınıf II moleküllerine bağlanarak LAG-3, T hücrelerine bir inhibitör sinyal iletmektedir, oysaki bu sinyalizasyon olayı, Treg hücrelerinin fonksiyonunu baskılamaktadır (Long et al., 2018). LAG-3 ve PD-1'in birlikte ifadelenmesi, klasik olarak kronik enfeksiyonla ilişkili disfonskiyonel T hücrelerinin bir belirtecidir ve bu yüzden her iki reseptörün blokajı, kronik enfeksiyon ve kanserin preklinik modellerinde ek terapötik aktivite göstermektedir (Lichtenegger et al., 2018).

T hücre membran proteini 3 (TIM-3; hepatit A virüsü hücresel reseptörü 2; HAVCR2) T hücre efektör fonksiyonunu azaltma görevi gören bir başka inhibitör reseptördür ve T hücrelerinin apoptozunu indüklemektedir (Jin et al., 2010). TIM-3'ün bu zamana kadar dört doğal ligandı tanımlanmıştır: galektin-9 (Zhu et al., 2005), HMGB1 (Chiba et al., 2012), fosfatidil serin (Nakayama et al., 2009) ve CEACAM-1 (Huang et al., 2015). TIM-3 blokajı, özellikle de PD-L1 blokajı ile birlikte kolon adenokarsinomu, melanom ve sarkom fare modellerinde anti-tümör aktivite göstermiştir (Ngiow et al., 2011; Sakuishi et al., 2010). Bundan başka, anti-TIM-3 tedavisinin, melanoma hastalarından elde edilen $CD8^+$ T hücrelerinin proliferasyon ve sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Fourcade et al., 2010).

İmmün Sistemin Nonspesifik Stimülasyonu

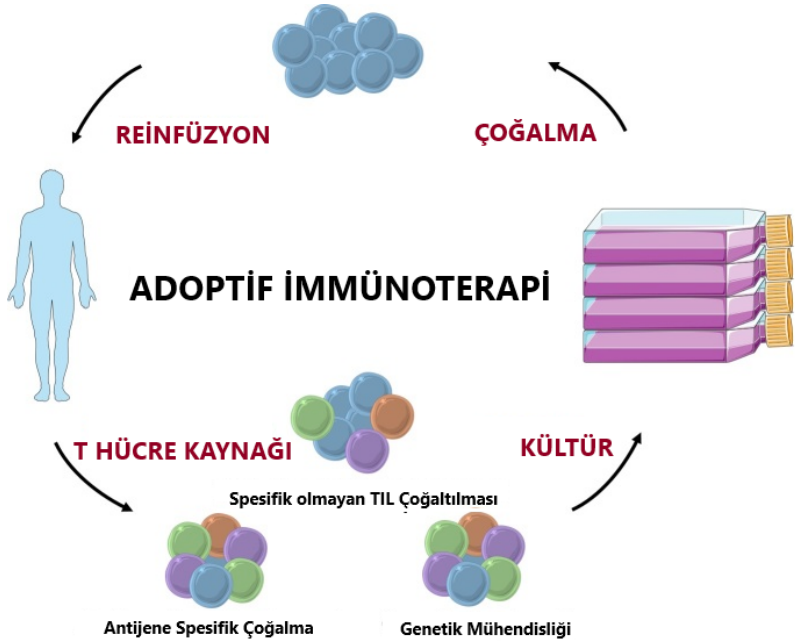
Tümörlere karşı immün yanıtlar, inflamatuvar maddelerin lokal uygulanması ile veya lenfositlerin poliklonal aktivatörleri olarak fonksiyon gösteren ajanlarla sistemik tedavi sayesinde stimüle edilebilmektedir. Tümörün büyüdüğü bölgelere bacillus Calmette-Guérin (BCS) gibi inflamatuvar maddelerin enjeksiyonuyla hastaların nonspesifik immün stimülasyonu yıllarca denenmiştir. BCG mikobakterileri, makrofajları aktive etmekte ve böylece tümör hücrelerinin makrofaj aracılı öldürülmesini arttırmaktadır. Ek olarak bakteriler, adjuvanlar olarak fonksiyon görmekte ve tümör antijenlerine karşı T hücre yanıtlarını stimüle etmektedir. Şu anda intravezikal BCG, mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Sitokin tedavileri, nonspesifik bir şekilde immün yanıtları arttırmanın bir başka yöntemini ifade etmektedir (Abbas et al., 2012).

Pasif İmmünoterapi

Pasif immünoterapi, hastalara tümör-spesifik T hücreleri ve antikorları içeren immün efektörlerin transferini kapsamaktadır. Tümörlere karşı pasif immünizasyon hızlıdır, fakat uzun süreli immüniteye aracılık etmemektedir. Şu anda bazı anti-tümör antikorlar, belli kanserlerin tedavisi için onaylıdır. Pasif immünoterapi için çeşitli yaklaşımlar denenmektedir (Tjoa & Murphy, 2000).

Adoptif Hücre Terapisi

Adoptif T hücre terapisinin amacı, T hücrelerinin ex vivo manipülasyonuyla immün sistem aracılı güçlü bir anti-tümör yanıt oluşturmaktadır. Bu amaç, tümörü infiltre eden lenfositlerin (TIL) seçilmesi ve ekspansiyonuyla veya T hücrelerine sentetik bir THR'nin veya kimerik antijen reseptörü (KAR) gen transferiyle başarılabilmektedir (Khalil et al., 2016).

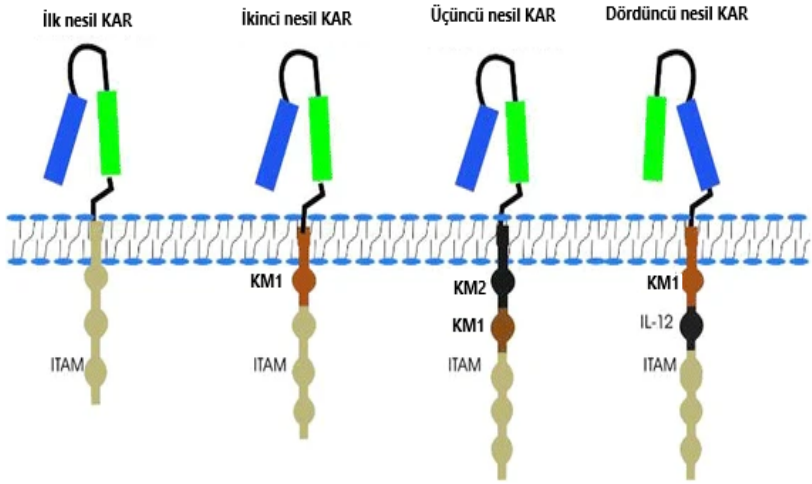


Şekil 5. *Adoptif T hücre immünoterapisi süreci (Perica, Varela, Oelke, & Schneck, 2015).*

Adoptif hücresel immünoterapi için geçerli olan bir protokol, yüksek IL-2 konsantrasyonlarında tümörlü hastalardan alınan periferik kan lökositleriyle LAK hücrelerini (Lymphokine activated killer= lenfokinin aktive ettiği öldürücü hücreler) oluşturmak ve LAK hücrelerini hastaya geri enjekte etmektir. LAK hücreleri, periferik kan mononüklear hücrelerinden köken alan spesifik olmayan efektör hücrelerdir ve anti-tümör özellikleri indüklemek için yüksek konsantrasyon interlökin 2 (IL-2) (T hücre büyüme faktörü) ile ex vivo aktive edilmektedir (Choudhry et al., 2018). IL-2, konakçı doğal immün sistemine yardımcı olan endojen olarak üretilen bir sitokindir ve LAK hücre oluşumunu kolaylaştırmak için rekombinant formu bulunmaktadır. İntravenöz IL-2'nin yüksek toksisitesi göz önünde bulundurulursa bu sitokin, artmış terapötik yanıt ve azalmış morbiditeden dolayı benimsenmiştir (Rosenberg, 2014). IL-2 veya kemoterapötik ilaçların in vivo uygulanmasıyla beraber otolog LAK hücreleri

ile adoptif terapi, farelerde solid tümörlerin gerilemesiyle birlikte etkileyici sonuçlara da neden olmuştur. Böylece insan LAK hücre terapisi çalışmaları, ilerlemiş metastatik tümörlü vakalarda büyük ölçüde kısıtlı kalmıştır ve bu yaklaşımın etkinliğinin, hastadan hastaya değiştiği gözükmektedir. Bu yaklaşımın bir çeşidi de, cerrahi rezeksiyon örneklerinden elde edilen solid tümörlerin içinde veya etrafında bulunan inflamatuvar infiltrattan TIL'leri (Tümörü İnfiltre eden Lenfositler) izole etmek ve IL-2 içinde kültürle TIL'leri çoğaltmaktır. Bu yaklaşımın mantığı bu TIL'lerin tümör-spesifik STL'ler ve aktive doğal öldürü hücreler (NK, *naturel killer*) açısından zengin olabilmesinden dolayıdır. Şu anda metastatik melanom için TIL terapisi, birçok merkezde kullanılmaktadır. Adoptif terapi için geliştirilmekte olan bir başka yaklaşım; T hücre reseptörü (THR) gen terapisidir, bu terapide bir tümörlü hastanın T hücreleri, bir tümör antijeni için spesifik bir THR'ünü kodlayan genlerle in vitro aktarılmakta, çoğaltılmakta ve daha sonra hastaya tekrar infüze edilmektedir (Abbas et al., 2012).

Kimerik antijen reseptörü T (KAR-T) hücre terapisi, TIL ve THR temelli terapilerden farklı olarak, peptid-HLA kompleksinden bağımsız ekstrasellüler bir antijeni hedef alan bir antikorun değişken ağır ve hafif zincirlerinden köken olan tek zincirli bir değişken parçayı kullanmaktadır. En basit biçimde KAR, tek zincirli bir değişken parça, bir transmembran bölge ve Bu molekül, T hücrelerine sadece 1. sinyali göndermektedir ve tekrarlanan antijen uyarımı üzerine T hücre anerjisine neden olduğu gösterilmiştir (Khalil et al., 2016).



Şekil 6. *İlk nesilden dördüncü nesile kadar kimerik antijen reseptörünün (KAR) evrimi. KM=Kostimülatör Molekül, ITAM=İmmünoreseptör tirozin-temelli aktivasyon motifleri (C. Zhang, Liu, Zhong, & Zhang, 2017).*

İkinci nesil KAR'lar, tek zincirli değişken parçanın hedef antijene bağlanması üzerine 2. aktivasyon sinyalini sağlayan ek bir ko-stimülatör bölge içermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ikinci nesil KAR'lar sıklıkla kullanılmıştır. Üçüncü nesil KAR'larda iki ko-stimülatör bölgesi tasarıma eklenmiştir (Khalil et al., 2016). Dördüncü nesil KAR T hücreleri ise, KAR T hücrelerini immünsupresif tümör çevresine dirençli hale getirirken, onların ekspansiyonunu ve devamlılığını arttıran immün stimülatör sitokinlerle donatılmış KAR T hücreleri olarak tanımlanmaktadır (Chmielewski & Abken, 2015). Son birkaç yılda, B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), B hücreli non-Hodgkin lenfoma (B-NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve Hodgkin lenfoma (HL) gibi B hücre maligniteleri açısından KAR-modifiye edilmiş T hücre terapisini değerlendirmek için çeşitli enstitülerde yapılan çalışmalar, CD19 (Lee et al., 2015; Turtle, Hanafi, Berger, Gooley, et al., 2016; Turtle, Hanafi, Berger, Hudecek, et al., 2016), CD20 (W. Y. Zhang et al., 2016) veya CD30'u (Wang et al., 2017) hedef alarak ümit verici sonuçlar elde etmiştir.

Anti-Tümör Antikorlarıyla Terapi

Tümöre spesifik monoklonal antikorlar, tümörler için spesifik immünoterapi açısından yararlı olabilmektedir. Kanser için terapötik ajanlar olarak antikorların kullanılması, uzun yıllardır araştırmacılar için çekici olmuştur ve halen aktif bir araştırma alanıdır. Hibridoma teknolojisinin gelişmesi, geniş bir hastalık spektrumuna karşı kullanılması amacıyla lisanslı çok spesifik antikorların büyük miktarlarda üretimine imkan sağlamıştır. Monoklonal antikorlar apoptozu tetikleyen, antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi aktive eden, büyüme faktörleri reseptörlerinin blokajı ve komplemanın aktivasyonunu içeren mekanizmalarla etkilerini göstermektedir. Klinik başarılar HER2, CD20, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerini (EGFR) içeren birkaç hedefe yönelik pasif olarak kazanılmış monoklonal antikorlarla elde edilmiştir. Kanser terapötiklerinin bu sınıfı, geleneksel kemoterapi ve radyoterapiye göre daha az toksik yan etki profiliyle hızlıca gelişmeye devam etmektedir (King, Waxman, & Stauss, 2008). Erken insan çalışmalarında kullanılan anti-tümör antikorları, fare monoklonal antikorları olduğundan dolayı; genellikle bir immün yanıt, fare immünglobulinine (Ig) karşı oluşmaktadır. Bu da, anti-tümör antikorların artmış klirensine sebep olan ve terapötik ajanın hedefine bağlanmasını bloke eden anti-fare Ig antikorlarına neden olmaktadır. Bu problem, insan Fc kısımlarıyla birleştirilmiş tümör antijeni için spesifik bir fare monoklonal antikorunun değişken bölgelerinden oluşan "insanlaştırılmış" (humanized) antikorların kullanımıyla azaltılmıştır. Anti-tümör antikorların kullanımıyla ilgili en zor problemlerden biri, antikorların tanıdığı antijenleri daha fazla eksprese etmeyen tümör hücrelerinin antijeni kayıp varyantlarının aşırı çoğalmasıdır. Bu problemi önlemenin bir yolu, aynı tümörde eksprese edilen

farklı antijenler için spesifik antikor kokteyllerinin kullanılması olabilmektedir. Sonuç olarak onkologlar için zor olan, potansiyel olarak zararlı kronik inflamatuvar reaksiyonları kontrol ederken, koruyucu anti-tümör adaptif immün yanıtlardan hangisinin uygun olduğuna dair yararlı bir denge sağlamaktır (Abbas et al., 2012).

KAYNAKLAR

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Cellular and molecular immunology* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders.

Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., Hwu, W. J., Topalian, S. L., Hwu, P., . . . Wigginton, J. M. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med, 366*(26), 2455-2465. doi:10.1056/NEJMoa1200694

Carthon, B. C., Wolchok, J. D., Yuan, J., Kamat, A., Ng Tang, D. S., Sun, J., . . . Sharma, P. (2010). Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res, 16*(10), 2861-2871. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-10-0569

Chiba, S., Baghdadi, M., Akiba, H., Yoshiyama, H., Kinoshita, I., Dosaka-Akita, H., . . . Jinushi, M. (2012). Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol, 13*(9), 832-842. doi:10.1038/ni.2376

Chmielewski, M., & Abken, H. (2015). TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther, 15*(8), 1145-1154. doi:10.1517/14712598.2015.1046430

Choudhry, H., Helmi, N., Abdulaal, W. H., Zeyadi, M., Zamzami, M. A., Wu, W., . . . Jamal, M. S. (2018). Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy. *Biomed Res Int, 2018*, 9056173. doi:10.1155/2018/9056173

Couzin-Frankel, J. (2013). Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science, 342*(6165), 1432-1433. doi:10.1126/science.342.6165.1432

Curiel, T. J., Wei, S., Dong, H., Alvarez, X., Cheng, P., Mottram, P., . . . Zou, W. (2003). Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nature medicine, 9*(5), 562-567. doi:10.1038/nm863

Dong, H., Strome, S. E., Salomao, D. R., Tamura, H., Hirano, F., Flies, D. B., . . . Chen, L. (2002). Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature medicine, 8*(8), 793-800. doi:10.1038/nm730

Dyck, L., & Mills, K. H. G. (2017). Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol, 47*(5), 765-779. doi:10.1002/eji.201646875

Fourcade, J., Sun, Z., Benallaoua, M., Guillaume, P., Luescher, I. F., Sander, C., . . . Zarour, H. M. (2010). Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. *J Exp Med, 207*(10), 2175-2186. doi:10.1084/jem.20100637

Freeman, G. J., Long, A. J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., . . . Honjo, T. (2000). Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor

by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med, 192*(7), 1027-1034. doi:10.1084/jem.192.7.1027

Gatti-Mays, M. E., Redman, J. M., Collins, J. M., & Bilusic, M. (2017). Cancer vaccines: Enhanced immunogenic modulation through therapeutic combinations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics, 13*(11), 2561-2574. doi :10.1080/21645515.2017.1364322

Greenwald, R. J., Freeman, G. J., & Sharpe, A. H. (2005). THE B7 FAMILY REVISITED. *Annual Review of Immunology, 23*(1), 515-548. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611

Hodi, F. S., Butler, M., Oble, D. A., Seiden, M. V., Haluska, F. G., Kruse, A., . . . Dranoff, G. (2008). Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A, 105*(8), 3005-3010. doi:10.1073/pnas.0712237105

Huang, Y. H., Zhu, C., Kondo, Y., Anderson, A. C., Gandhi, A., Russell, A., . . . Blumberg, R. S. (2015). CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature, 517*(7534), 386-390. doi:10.1038/nature13848

Jin, H. T., Anderson, A. C., Tan, W. G., West, E. E., Ha, S. J., Araki, K., . . . Ahmed, R. (2010). Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A, 107*(33), 14733-14738. doi:10.1073/pnas.1009731107

Kalbasi, A., June, C. H., Haas, N., & Vapiwala, N. (2013). Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest, 123*(7), 2756-2763. doi:10.1172/JCI69219

Kanodia, S., Da Silva, D. M., & Kast, W. M. (2008). Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer, 122*(2), 247-259. doi:10.1002/ijc.23252

Khalil, D. N., Smith, E. L., Brentjens, R. J., & Wolchok, J. D. (2016). The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol, 13*(5), 273-290. doi:10.1038/nrclinonc.2016.25

King, J., Waxman, J., & Stauss, H. (2008). Advances in tumour immunotherapy. *QJM: An International Journal of Medicine, 101*(9), 675-683. doi:10.1093/qjmed/hcn050

Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1995). CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med, 182*(2), 459-465. doi:10.1084/jem.182.2.459

Lamberti, M. J., Nigro, A., Mentucci, F. M., Rumie Vittar, N. B., Casolaro, V., & Dal Col, J. (2020). Dendritic Cells and Immunogenic Cancer Cell Death: A Combination for Improving Antitumor Immunity. *Pharmaceutics, 12*(3). doi:10.3390/pharmaceutics12030256

Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M., Cui, Y. K., Delbrook, C., Feldman, S. A., . . . Mackall, C. L. (2015). T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet, 385*(9967), 517-528. doi:10.1016/s0140-6736(14)61403-3

Lichtenegger, F. S., Rothe, M., Schnorfeil, F. M., Deiser, K., Krupka, C., Augsberger, C., . . . Subklewe, M. (2018). Targeting LAG-3 and PD-1 to Enhance T Cell Activation by Antigen-Presenting Cells. *Front Immunol, 9*, 385. doi:10.3389/fimmu.2018.00385

Long, L., Zhang, X., Chen, F., Pan, Q., Phiphatwatchara, P., Zeng, Y., & Chen, H. (2018). The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer, 9*(5-6), 176-189. doi:10.18632/genesandcancer.180

Lopes, A., Vandermeulen, G., & Préat, V. (2019). Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives. *J Exp Clin Cancer Res, 38*(1), 146. doi:10.1186/s13046-019-1154-7

McNamara, M. A., Nair, S. K., & Holl, E. K. (2015). RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res, 2015*, 794528. doi:10.1155/2015/794528

Metzger, D. W. (2010). Interleukin-12 as an adjuvant for induction of protective antibody responses. *Cytokine, 52*(1-2), 102-107. doi:10.1016/j.cyto.2010.06.011

Mittal, D., Gubin, M. M., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2014). New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol, 27*, 16-25. doi:10.1016/j.coi.2014.01.004

Motz, G. T., & Coukos, G. (2013). Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity, 39*(1), 61-73. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.005

Nakayama, M., Akiba, H., Takeda, K., Kojima, Y., Hashiguchi, M., Azuma, M., . . . Okumura, K. (2009). Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and cross-presentation. *Blood, 113*(16), 3821-3830. doi:10.1182/blood-2008-10-185884

Ngiow, S. F., von Scheidt, B., Akiba, H., Yagita, H., Teng, M. W., & Smyth, M. J. (2011). Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-γ-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Res, 71*(10), 3540-3551. doi:10.1158/0008-5472.Can-11-0096

Palucka, K., & Banchereau, J. (2013). Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity, 39*(1), 38-48. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.004

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer, 12*(4), 252-264. doi:10.1038/nrc3239

Peggs, K. S., Quezada, S. A., Chambers, C. A., Korman, A. J., & Allison, J. P. (2009). Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell com-

partments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med, 206*(8), 1717-1725. doi:10.1084/jem.20082492

Perica, K., Varela, J. C., Oelke, M., & Schneck, J. (2015). Adoptive T cell immunotherapy for cancer. *Rambam Maimonides Med J, 6*(1), e0004. doi:10.5041/rmmj.10179

Riley, R. S., June, C. H., Langer, R., & Mitchell, M. J. (2019). Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov, 18*(3), 175-196. doi:10.1038/s41573-018-0006-z

Rosenberg, S. A. (2014). IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol, 192*(12), 5451-5458. doi:10.4049/jimmunol.1490019

Russell, S. J., & Barber, G. N. (2018). Oncolytic Viruses as Antigen-Agnostic Cancer Vaccines. *Cancer Cell, 33*(4), 599-605. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.011

Sakuishi, K., Apetoh, L., Sullivan, J. M., Blazar, B. R., Kuchroo, V. K., & Anderson, A. C. (2010). Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med, 207*(10), 2187-2194. doi:10.1084/jem.20100643

Shang, N., Figini, M., Shangguan, J., Wang, B., Sun, C., Pan, L., . . . Zhang, Z. (2017). Dendritic cells based immunotherapy. *Am J Cancer Res, 7*(10), 2091-2102.

Sharma, P., & Allison, J. P. (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science, 348*(6230), 56-61. doi:10.1126/science.aaa8172

Tjoa, B. A., & Murphy, G. P. (2000). Progress in active specific immunotherapy of prostate cancer. *Semin Surg Oncol, 18*(1), 80-87. doi:10.1002/(sici)1098-2388(200001/02)18:1<80::aid-ssu10>3.0.co;2-a

Toussaint, B., Chauchet, X., Wang, Y., Polack, B., & Le Gouëllec, A. (2013). Live-attenuated bacteria as a cancer vaccine vector. *Expert Rev Vaccines, 12*(10), 1139-1154. doi:10.1586/14760584.2013.836914

Turtle, C. J., Hanafi, L. A., Berger, C., Gooley, T. A., Cherian, S., Hudecek, M., . . . Maloney, D. G. (2016). CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest, 126*(6), 2123-2138. doi:10.1172/jci85309

Turtle, C. J., Hanafi, L. A., Berger, C., Hudecek, M., Pender, B., Robinson, E., . . . Maloney, D. G. (2016). Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med, 8*(355), 355ra116. doi:10.1126/scitranslmed.aaf8621

van den Eertwegh, A. J., Versluis, J., van den Berg, H. P., Santegoets, S. J., van Moorselaar, R. J., van der Sluis, T. M., . . . Gerritsen, W. R. (2012). Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab

in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol, 13*(5), 509-517. doi:10.1016/s1470-2045(12)70007-4

Wang, C. M., Wu, Z. Q., Wang, Y., Guo, Y. L., Dai, H. R., Wang, X. H., . . . Han, W. D. (2017). Autologous T Cells Expressing CD30 Chimeric Antigen Receptors for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Open-Label Phase I Trial. *Clin Cancer Res, 23*(5), 1156-1166. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-16-1365

Weber, J. S., O'Day, S., Urba, W., Powderly, J., Nichol, G., Yellin, M., . . . Hersh, E. (2008). Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol, 26*(36), 5950-5956. doi:10.1200/JCO.2008.16.1927

Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M., Fehervari, Z., . . . Sakaguchi, S. (2008). CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science, 322*(5899), 271-275. doi:10.1126/science.1160062

Yang, J. C., Hughes, M., Kammula, U., Royal, R., Sherry, R. M., Topalian, S. L., . . . Rosenberg, S. A. (2007). Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother, 30*(8), 825-830. doi:10.1097/CJI.0b013e318156e47e

Yong, X., Xiao, Y. F., Luo, G., He, B., Lu, M. H., Hu, C. J., . . . Yang, S. M. (2012). Strategies for Enhancing Vaccine-Induced CTL Antitumor Immune Responses. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. doi:Artn 60504510.1155/2012/605045

Zaravinos, A. (2014). An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget, 5*(12), 3956-3969. doi:10.18632/oncotarget.1934

Zhang, C., Liu, J., Zhong, J. F., & Zhang, X. (2017). Engineering CAR-T cells. *Biomarker Research, 5*(1), 22. doi:10.1186/s40364-017-0102-y

Zhang, W. Y., Wang, Y., Guo, Y. L., Dai, H. R., Yang, Q. M., Zhang, Y. J., . . . Han, W. D. (2016). Treatment of CD20-directed Chimeric Antigen Receptor-modified T cells in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an early phase IIa trial report. *Signal Transduct Target Ther, 1*, 16002. doi:10.1038/sigtrans.2016.2

Zhao, W., Zhao, G., & Wang, B. (2018). Revisiting GM-CSF as an adjuvant for therapeutic vaccines. *Cell Mol Immunol, 15*(2), 187-189. doi:10.1038/cmi.2017.105

Zhu, C., Anderson, A. C., Schubart, A., Xiong, H., Imitola, J., Khoury, S. J., . . . Kuchroo, V. K. (2005). The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol, 6*(12), 1245-1252. doi:10.1038/ni1271

Bölüm 49

ANATOMİ EĞİTİMİNDE YÜZEY ANATOMİSİNE GENEL BAKIŞ

Hacer BAŞ-EKİCİ[1]
Kamil BEŞOLUK[2]

1 Doktora öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, vethacer.bas@gmail.com Orcid # 0000-0003-1941-1830
2 Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, kbesoluk@selcuk.edu.tr Orcid # 0000-0001-6968-6272

Giriş

Anatomi öğretimi, biçimsel tıp eğitiminin herhangi bir bileşeninden daha uzun bir tarihe sahiptir (McLachlan ve Patten, 2006). Tahmin edileceği gibi tıp eğitiminin temel amacı, nitelikli, temel tıp bilgisini klinik bilgiye dönüştürebilen ve bu bağlamda topluma yararlı hekimler yetiştirmektir (Sayek, Odabaşı ve Kiper, 2010). Bu eğitim sürecinin önemli basamaklarından birisi de anatomidir. Hekimlerin vücudun herhangi bir yerinde oluşmuş patolojiyi anlayabilmeleri için vücudun tüm sistemlerinin nasıl çalıştığını anlayabilmeleri ve bu sistemlerin vücuttaki anatomik yerlerini, birbirleriyle olan ilişkilerini bilmeleri gerekir. Bu nedenle hekim adaylarının eğitim sürecinde anatomi eğitiminin önemi büyüktür (Kurt, Yurdakul ve Ataç, 2013).

Anatomi, vücudun normal şeklini, yapısını, vücudu oluşturan organları ve bu organlar arasındaki yapısal ve işlevsel ilişkileri inceleyen en eski tıp dalıdır (Sarsılmaz, 2014). Anatomi eğitiminde öğrenim metotlarından bazıları, teorik dersler, laboratuvar uygulamalı dersleri, e-öğrenme yöntemleri, probleme dayalı öğrenme dersleridir (Brenton ve diğerleri, 2007). Anatomi öğreniminde teorik derslerin katkısı kadar uygulama derslerinin de önemi büyüktür (Cantillon, 2003; Dinsmore, Daugherty ve Zeitz, 1999). Uygulama dersleri, öğrencilere teorik derslerde anlatılan bilgilerin kadavra ve maketler üzerinden işaretlemeler yapılarak tanınmasına ve incelenmesine olanak sağlar (Pelin, Zağyapan, Kürkçüoğlu ve İyem, 2012). Anatomi eğitimindeki birçok metottan biri olan yüzey anatomisi, tıp eğitiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve tıp öğrencilerinin gelecekteki tıp uygulamaları için beceriler öğrenmelerini sağlar (Aggarwal, Brough ve Ellis, 2006).

Anatomi Eğitiminin Tarihi Süreci

İnsan anatomisi, bilimsel, ahlaki ve kültürel olarak yüzyıllar boyunca birçok geçiş sürecini tamamlayan bir disiplindir (Jones, 2017). Anatomik çalışmaların tarihsel süreci incelendiğinde, ilk dönemde mağara duvarlarında hayvanların iç organlarının çizimleri kayda geçmiştir. İlk yazılı kayıtların 500 yıl önce Craton'dan Alcmeon ile başladığını söylenebilir (Gürbüz, Karlıkaya ve Mesut, 2004). Antik çağlardan bu yana ilk diseksiyon çalışmaları 13. yüzyılın sonlarında ve 14. yüzyılın başlarında Batı kaynaklarında ortaya çıkmaya başlamıştır (Akkın ve Dinç, 2014). İstisna olarak, MÖ üçüncü yüzyılın ilk yarısında, Kalsedon Herophilus [MÖ 335-280] ve onun daha genç çağdaşı Ceos Erasistratos [MÖ 304-250] İskenderiye'de insan diseksiyonu gerçekleştirmenin nispeten kolay olduğunu bulmuşlardır (Von Staden, 1992; Atabek ve Görkey, 1998). Daha sonraki dönemlerde hem batı hem de doğu dünyasında bu tür çalışmalara karşı dini ve sosyal yasaklara rastlanılmıştır. Bu yasaklar sayesinde Roma döneminin ünlü anatomisti Galen'in [130-200] eserleri yüzyıllar boyunca

Hristiyan dünyasında tabu olarak kalmıştır. Bu "Galen tabusu" ancak 16. yüzyılda Andreas Vesalius [1514–1564] tarafından kırılmıştır. Önceden, ölü insan bedenleri ancak özel izinle parçalara ayrılabilirken 12. yüzyıldan itibaren batıda Kilisenin diseksiyon çalışmalarına getirdiği yasağın uyguladığı baskıyı azaltmak için adımlar atılıp 15. yüzyılda yasak kaldırılmaya başlanmıştır (Prioreschi, 2001). Erasistratos ve Herophilus'tan sonra Aristoteles, Galen, İbn-i Sina (Avicenna), Leonardo Da Vinci, Claud Bernard gibi bilim adamlarının çalışmaları da anatomiye önemli katkılar sağlamıştır. Hipokrat'tan Vesalius'a kadar edinilen anatomi bilgisi insan vücudunun yüzeysel yapıları ve hayvan diseksiyonu ile elde edilirken Andreas Vesalius ile gelen yenilikle diseksiyon masaları hekimler ve tıp öğrencilerine sunulmuştur. Bu gelişmeyle birlikte kadavra çalışmaları anatomik eğitimin temelini oluşturmuş, insan kadavrası ile yapılmaya başlanan çalışmalar sonucunda bilgi hızla artmıştır (Gürbüz ve diğerleri, 2004). Bununla birlikte, doğu dünyasında da "insan vücudunun kutsallığı" fikri mevcuttu. Orta Çağ İslam dünyasında, batıdaki Orta Çağ'da olduğu gibi, Kur'an'ın bu tür bir diseksiyonu özellikle yasaklamamasına rağmen (Kahya, 1979; Maskar, 1976), insan kadavralarının diseksiyonuna yönelik yasaklar sosyal ve dini nedenlerle 14. yüzyılda başlayan Osmanlı döneminde de devam etmiştir. Osmanlı İmparatorluğu'nda insan vücudunun eğitim amaçlı diseksiyonuna uzun ve zor bir süreçten sonra resmen izin verilmiştir. Diseksiyon yasağını sona erdirmek için ilk çabalar, 19. yüzyılın başında Sultan III. Selim tarafından gerçekleştirilmiştir (Akkın ve dinç 2014). Serbest diseksiyon çalışmalarında ilk denemeler, özellikle Sultan III. Selim döneminde [1761–1808] kurulan yeni tıp okullarında gerçekleştirilmiştir (Adıvar, 1970). III. Selim, diseksiyonların ve otopsilerin tıbbın gelişimi için gerekli olduğuna inanan bir padişahtır. Bunu hayata geçirmek için, 1804 yılında İstanbul'un Kuruçeşme semtinde modern dil, edebiyat ve matematik eğitimi için kurulan Yunan Akademisi'nde bir tıp bölümünün kurulmasına izin vermiştir. Bu okulun kurulması, Osmanlı İmparatorluğu'nda diseksiyonların ve otopsilerin serbestçe yapılmasına izin verme yolunda ilk adım olmuştur. Reformlarla devam eden bir başka padişah olan II. Mahmut döneminde 1808'de tahta çıkmasıyla birlikte tıp eğitiminin diseksiyon olmadan faydalı olamayacağı görüşü giderek benimsenmiş ve uygun adımlar atılmıştır. III. Selim ve II. Mahmut döneminde yaşayan hekim Şanizade Mehmed Ataullah Efendi'nin [1771-1826] bu gelişmelerde aldığı başrol, Türkiye'de anatomik çalışma tarihi tartışıldığında göz ardı edilemez bir gerçektir. Şanizade, 19. yüzyılın başında Avrupa'dan getirilen bazı yeni bilgilerle karıştırılmış, yüzyıllık geleneksel kavramları koruyan Osmanlı tıbbına çağdaş anatomi ve hastalık modern kavramlarını getirmiştir. Şanizade beş cilt tıbbi tedavi kitabının bir cildini anatomiye ayırmıştır. Bu kitap, Mir'atu'l- Ebdan fi Tesrih-i Azau'l-Insan (İnsan Vücudu Üyelerinin Diseksiyonundaki Vücutların Aynası), 1820'de yayınlanmıştır ve hazırlanan ilk anatomi kitabı olmuştur. Çalışmanın en

önemli özellikleri eski tıbbi terimlerin yeni ifadelerle değiştirilmesi ve Latin tıbbi isimlendirilmesinin kullanılmasıdır. Bu çalışma Türkiye'de anatomik çalışma tarihinde yeni bir dönem başlatmıştır (Acıduman ve Arda, 2014; Gencer, 1978; Kazancıgil, 1991; Zülfikar, 1991). Günümüzde insanlar kadavralarla çalışmayı zor bulunmaya başlanmış ve bunun sonucu olarak teknolojik olanakların da gelişmesiyle birlikte anatomi eğitimi teknolojiyle harmanlanmıştır. "Parafinizasyon" yöntemi 1914 yılında Deegener ve Brendt, 1924 yılında ise Hochstetter ve Schmeidel tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde çalışılan materyalin yapısı kuru olduğu için doğal görüntüsü dış kuvvetlere dayanıklıdır ancak ısıya duyarlıdır ve tutuşmaya karşı korumalı değildir (Buyruk, Groen, Kemperman ve Altuniçn, 1990). 1977'de Gunther von Hagens, şu anda daha kullanışlı ve giderek daha fazla kullanılan bir yöntem olan ''plastinasyon''u geliştirmiştir.

Anatomi Öğretim Metotları

Günümüzde yüzlerce saatlik diseksiyonun tıbbi yeterliliği kanıtlamak için gerekli olduğuna inanılan günlerin geride kaldığı düşünülmektedir. Birçok kurum, model ikameleri ve teknoloji yerine geleneksel kadavra diseksiyonunu eski bir yöntem olarak kabul etmiştir (Guttmann, Drake ve Trelease, 2004; McLachlan, 2004; McLachlan, Bligh, Bradley ve Searle, 2004). Anatomik eğitim tıp mesleğinin talepleri doğrultusunda reformlar yapmaktadır (Ghosh, 2017). Tıp fakültelerindeki öğretimin küresel eğilimi; öğrenci merkezli, bütünleşmiş klinik uygulama modellerine doğrudur (Habbal, 2009). Değişen zamanlara ayak uydurmak için yeni müfredatlar tasarlanmakta, kadavra diseksiyonu gibi geleneksel yöntemler multimedya, probleme dayalı öğrenme (PDÖ), üç boyutlu modeller ve yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleri ile desteklenmektedir. Dünyanın birçok yerinde kabul edilen modern tıp müfredatında, diseksiyon laboratuvarında kısıtlanmış temas sürelerini telafi etmek için multimedya tabanlı öğretim üzerinde durulmaktadır (Brenton ve diğerleri, 2007). Anatomide PDÖ ise, klinik bilgi ve becerilerle birlikte anatomik bilgi kazandırmak için bütünleşmiş bir yöntemdir. Öğrencilerin klinik konulara eğilimlerini artırmak, onları bağımsız araştırma yapmaya teşvik etmek ve yaşam boyu öğrenme alışkanlıkları geliştirmek amacıyla müfredata dahil edilmiştir (Pawlina, Romrell, Rarey ve Larkin, 1991). Genellikle küçük öğrenci grupları ile yapılır. Bu yöntemde sorunu tanımlamak, araştırmak için hangi beceri ve kaynakların gerekli olduğuna karar vermek ve olası çözümleri ortaya çıkarmak temel amaçlardandır (Distlehorst, Dawson, Robbs ve Barrows, 2005).

Öğretime yardımcı diğer bir yöntem olan görüntüleme yöntemlerinin anatomi eğitimi ile kombinasyonu, 'yaşayan anatomi' kavramının artan popülaritesi ile ön plana çıkmıştır (Leung, Lu, Huang ve Hsieh, 2006). Yaşayan anatominin ortaya çıkışı, bir tıp öğrencisinin klinik uygulamada

gerçekte anatomi ile nasıl karşılaşacağı konusundaki sorusuna dayanmaktadır. Bu yüzden eğitimciler, en başından itibaren canlı vücuda vurgu yaparak anatomi öğretmenin mantıklı olduğunu düşünmüştür (McLachlan ve diğerleri, 2004). Zaman geçtikçe, en güçlü aracın yaşayan anatominin incelenmesi için tıbbi görüntüleme teknolojileri, yani X-ışını, CT, MRG ve ultrason olduğu ortaya çıkmıştır (Phillips, Smith ve Straus, 2013). Öğrencilerin normal ultrason görüntülerini yorumlarken anatomik bilgileri uygulamayı öğrenmeleri ve ilerideki meslek hayatlarında anormalliklerle karşılaştıklarında daha iyi bir yorumlama yeteneğine sahip olmaları 'yaşayan anatomi' yöntemiyle anatomi öğretmenin en önemli çıktılarındandır (Torres ve diğerleri, 2016). Radyolojik görüntüler, canlı insan vücudunun bilgisayar simülasyonunu sağlayarak anatomi eğitimini zenginleştirir. Böylece odağı geleneksel diseksiyon temelli kadavra anatomisinden anatomi öğrenimi için sanal gerçeklik tekniklerine kaydırmıştır (Albanese, 2010; Andersen, Mikkelsen, Konge, Cayè-Thomasen ve Sørensen, 2016). Yaşayan anatomi çalışması, ileri görüntüleme yöntemleri yardımıyla, günümüzde temel anatomi ve klinik uygulama arasında bir bağlantı sağlayarak anatomi eğitiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Anatomik bilimler eğitiminde dikkat çeken bir diğer teknolojik ilerleme, öğretme amaçlı yüksek kaliteli kadavra materyallerinin yüksek kaliteli üç boyutlu kopyalarının üretilmeye başlaması olmuştur (McMenamin, Quayle, McHenry ve Adams, 2014; Vaccarezza ve Papa, 2015). Fakat tüm bu teknolojik gelişmeler ve multimedya tabanlı yardımcılar anatomi öğrenme sürecini tamamlayabilmesine rağmen hiçbiri akran öğrencilerden oluşturulan gruplarında kazanılan, profesyonel meslek hayatında hastalarla temasa geçmeden önce güvenli bir ortamda 'yaşayan anatomi'yle yapılan pratik deneyimin yerini tutamaz (Aggarwal ve diğerleri, 2006). Yetkili klinisyenler, özellikle cerrahlar, güvenli klinik prosedürler için derin bir anatomi bilgisine ve anlayışına ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle, anatomiyi öğretmek için etkili yöntemler geliştirmek güvenli tıbbi uygulama için çok önemlidir. Bugüne kadar, müfredat gereksinimlerini tam olarak karşılayacak tek bir öğretim aracı bulunamamıştır. Modern anatomiyi öğretmenin en iyi yolu, birbirini tamamlamak için birden fazla pedagojik kaynağı birleştirmektir. Öğrencilerin "multimodal sistem" tabanlı yaklaşımlar birleştirilip harmanlandığında daha etkili bir şekilde öğrendikleri gözlemlenmiştir (Estai ve Bunt, 2016).

Anatomi Eğitiminde Yüzey Anatomisinin Yeri

Anatomi öğretimindeki multimodal yöntemlerden biri olan "yüzey anatomisi" anatomik yerleri ve klinik olarak ilgili yapısal ana hatları iyi tanımlandığı için önemli öğretim yöntemlerinden birisidir (Boon, Meiring ve Richards, 2002). Yüzey anatomisi insan vücudunu incelemenin önemli bir bileşenidir (Leonard ve diğerleri, 1999; Standring 2012). Canlı insan vücudunu kullanarak anatomi öğretiminin tarihi 18. yüzyıla kadar izlene-

bilir (Strathern, 2005). 18. yüzyılın seçkin bir anatomisti olan Dr. William Hunter, Kraliyet akademisinde verdiği dersler sırasında vücut hareketlerini göstermek için canlı modeller kullanırken 19. yüzyılın sonlarında seçkin bir anatomist olan Profesör Mathis-Marie Duval, tıp öğrencilerine öğretim aracı olarak yaşayan anatomiyi kullanmıştır (McLachlan ve Patten, 2006). 12 erkek ve 8 kadın resim koleksiyonu olan Burns ve Colenso tarafından yazılan "Yaşayan Anatomi" adlı vücutta boyanmış kasları betimleyen el kitabı, diz çökme, boks, kürek çekme, eskrim, dans etme ve koşma gibi farklı eylem ve aktivitelerde kullanılan (Burns ve Colenso, 1900) öğretim için de kullanılmıştır. 'Canlı Modellerinde Anatomi' başlıklı kitabında kadavra diseksiyonu ile elde edilen anatomi eğitiminde yaşayan anatominin ek olarak rolünü vurgulamıştır (Waterson, 1931). Tıp öğrencileri diseksiyon odasında öğrendikleri anatomiyi canlı vücuda transfer etme şansı bulamazlar (Barrows, Patek ve Abrahamson, 1968). Bu, yaşayan anatomiyi anatomi müfredatının geri kalanıyla ilişkilendiren ilk sorun olarak düşünülebilir. Yüzey anatomisi, öğrencinin kadavra diseksiyonu ile yaşayan kişi arasında ilişki kurmasını sağlamanın yanı sıra hastaların muayenesine giriş niteliğindedir. Tipik bir sınıfta dersin konusu için model olmaya gönüllü olan akran sınıf arkadaşlarından birini inceleyen bir grup öğrenciyi içerir. Ders model olan öğrencinin üzerine yapıştırılan yüzey işaretlerini ve bunların daha derin yapılarla ilişkilerini gösteren öğretmen tarafından yönetilir. Öğrencilerin daha sonra konuyla ilgili bu önemli noktaları eliyle tutarak uygulamasına teşvik edilir. Yüzey anatomisi dersleri ilgili vücut bölümünün teorik derslere ve kadavra diseksiyonuna denk gelecek şekilde düzenlenir. Bu yöntem, öğrencilerin diseksiyon odasındaki bulguları ile canlı model arasındaki ilişkiyi entegre etmesini sağlar. Bu bilgiler radyografik görüntülerin kullanımıyla da güçlendirilir. Temelde, öğrenci kadavradan temel anatomik bilgileri edinir ve bunu canlı modele veya radyografiye uygulamayı öğrenir. Her dersten önce, bazı öğrencilere yüzey anatomisi uygulaması için model olması gerektiği konusunda bilgi verilir. Örneğin, üst ekstremite eğitimi sırasında deneklerden kollarının yanı sıra üst vücutlarını da göstermeleri istenir. Model olmaya gönüllü olan kadınların bu seansta iki parçalı mayo giymeleri önerilir ve bu da göğüs veya karın muayenesi için yeterli olur. Alt ekstremite eğitimi için modelin şort giymesi yeterlidir. Ders sırasında model bir muayene yatağına yatar ve anatomi konusu keçe kalemle çizilir. Ardından uygun şekilde palpe edilir. Uzuvların muayenesi sırasında modelden eklemlerde aktif hareketler yapması istenir. Ders rahat bir ortamda sunulur ve her öğrencinin dersin sonunda ele alması gereken bir çalışma sayfası vardır. Akademik yılın sonunda her öğrencinin bilgisi, vücut bölgelerinin etiketli renkli fotoğrafları kullanılarak anatomi sınavlarında değerlendirilir (Aggarwal ve diğerleri, 2006).

Fizik muayene, yüzey anatomisinin klinik uygulaması olarak tanımlanmaktadır (Bowsher, 1976). Yaşayan anatomi ve radyolojik ana-

tomi dahil total anatomi öğretiminde klinik problemlerin entegrasyonu, öğrencilerin yetkin bir şekilde anatomi öğrenmesini teşvik etmektedir (Pabst, Westermann ve Lippert, 1986). Ancak fizik muayenesine katılan öğrencilerde, seans öncesinde, sırasında veya sonrasında utanç, kaygı ve rahatsızlık hissi bildirilmiştir (Rees, Bradley, Collett ve McLachlan, 2005; McLachlan, White, Donnelly ve Patten, 2010; Wearn ve Vnuk, 2005). Birçok çalışma, fizik muayenesine yönelik istekliliğin ve tutumun cinsiyetle birlikte yaş, dini geçmiş ve beden imgesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (McLachlan ve Patten, 2006; Rees ve diğerleri, 2005; Rees, 2007; Rees, Wearn, Vnuk ve Bradley, 2009). Manchester Üniversitesi'nde O'Neill ve meslektaşları tarafından karışık etnik kökene sahip tıp öğrencileri arasında yapılan anket, dini, özellikle İslami kökenli kız öğrencilerin fizik muayenesine karşı bir isteksizlik yaşadıklarını göstermiştir (Fasel, 1998). BAE Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde, stajyerler ve kıdemli tıp öğrencilerinin klinik beceri laboratuvarına yönelik görüşleri ile ilgili yapılan çalışmada, kız öğrencilerin çoğunun kendi vücut bölümlerinin fizik muayenesine izin vermekten hoşlanmadığı sonucuna varmıştır (Koehler ve McMenamin, 2012). Öğrencinin öğrenme metodolojisine yönelik tutumunu etkileyen dini geçmiş, cinsiyet, samimi vücut parçalarının incelenmesi gibi hassas konular, dijital kaynaklar yoluyla tamamlanarak, fizik muayene sırasında standart hastalar sağlanarak ve kadavra işaretlemeleri ile çözülebilir (Koehler ve McMenamin, 2012; Power ve Centre, 2005). Ayrıca yüzey anatomisinin etkinliğinin; vücut boyama, geleneksel anatomi, klinik beceriler, vücut üzerine yapılan çizimler ve bu çizimlerin etiketlenmesi ile doğru şekilde desteklenirse arttığı kanıtlanmıştır (Azer, 2011; Finn, 2010; Finn ve McLachlan, 2010; McMenamin, 2008). Yaşayan ve yüzey anatomisi; klinik uygulama ile kaba anatomi arasındaki köprüyü oluşturur (Ganguly ve Chan, 2008; Metcalf, Prentice, Metcalf ve Stinson, 1982; Teichgräber, Meyer ve Berens von Rautenfeld, 1996). Bu yüzden anatomi içeriğinin ayrılmaz bir parçası olarak görülmeli ve pratik oturumlarda ele alınmalıdır (Louw, Eizenberg ve Carmichael, 2009).

Sadece derinin altındaki dokularla ilgili değil, aynı zamanda öğrencilerin klinik muayenelerde, girişimsel prosedürlerde, görüntüleri yorumlama ve teşhis koyma becerilerini geliştirmelerini de sağlamaktadır (Leonard ve diğerleri, 1999). Bazı tıp fakültelerinde uygulanan PDÖ yönteminde yüzey anatomisi öğrencilerin hipotez üretme becerilerinin gelişmesinde önemli katkı sağlar. Klinik uygulamalarda, doktorların ele gelen yüzey özelliklerini tanıyarak cilt altındaki yapıları bulmalarına yardımcı olur (Chou, Topp ve Kruidering-Hall, 2010). Girişimsel prosedürlere yardımcı olmak için ultrason rehberliği gibi doğrudan görüntüleme teknikleri bulunmasına rağmen, uygulayıcıların prosedürlerin başarılı ve güvenli bir şekilde ilerlemesi için ilgili yüzey anatomisi bilgisine ihtiyaçları vardır (Marhofer, Harrop-Griffiths, Kettner ve Kirchmair, 2010). Graney (1996),

invaziv prosedürlerde komplikasyonların ortaya çıkmasını yanlış anlama veya anatomi bilgisinin eksikliği ile ilişkilendirerek bu alandaki yüzey anatomisinin önemini daha da vurgulamıştır. Bu nedenle, uygulayıcılar her zaman yüzey anatomisinde sağlam bir temele ihtiyaç duyarlar (Ganguly ve Chan, 2008). Yüzey anatomisi; omurga yaralanması, duyusal / motor skorları olan bir hastada dermatomları ve miyotomları inceleyerek spinal lezyon belirleme gibi fizik muayenenin temelini ve klinik bulgularını anlamak için de gereklidir. Lokal yüzey anatomisi ve hemen altta yatan yapılara çok fazla odaklanmak da yanlış tanıya neden olabilir. Örneğin, L4 / L5 seviyesinde fıtıklaşmış bir diskten kaynaklanan ağrı genellikle baldır ve ayakta algılanır. Lokal yüzey anatomisine aşırı vurgu yapılması, hastanın sorunu sırtındayken doktorun popliteal kisti veya popliteal arter anevrizmasını düşünmesine yol açabilir. Bu nedenle, yüzey anatomisinin, uygulayıcıların ağrıları algılamasına ve olası hastalıklı organ / anatomik yapı ile ilişkilendirmesine yardımcı olmasındaki rolünü dikkate almak önemlidir. Yüzey anatomisi, muayene tekniklerini (karaciğer ve dalak gibi karın organlarının palpasyonu) anlamada da önemlidir (Field ve Hutchinson, 2013; Lumley, 2008; Tunstall ve Shah, 2012). Bu gibi gerekçeler, tıbbi müfredatta yüzey anatomisine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu nedenle bu alana materyal ve zaman ayrılmalıdır. Müfredat içerisinde anatomi öğretimine ayrılan zamanın azalmasıyla, mevcut zamanı hem verimli hem de etkili bir şekilde kullanmak ve öğrenme çıktılarını en üst düzeye çıkarmak için en iyi öğretim yaklaşımlarının hedeflenmesine ihtiyaç vardır (Collins, 2008; Fitzgerald, White, Tang, Maxwell-Armstrong ve James, 2008; Mchanwell ve diğerleri, 2007; Pabst, 2009; Standring, 2009; Stringer ve Nicholson, 2008). Moore, Dalley ve Agur (2008) ve kısmen de Drake, Vogl ve Mitchell (2010), yüzey anatomisinin öğretilmesini geliştirmek için bir dizi pedagojik yaklaşım kullanmışlardır. Bu noktadan hareketle; (1) yüzey anatomisini vurgulayan görüntüler, görülebilen veya hissedilebilen yapılar (palpe edilebilen organlar), (2) kaslar, tendonlar veya kemikli yapılar gibi daha derin yapıların yüzey işaretlemelerine eşlik eden numaralandırılmış bindirmelerle çoğaltılmış ilgili diseksiyon bulgularını gösteren görüntüler, (3) canlı vücut görüntüleri üzerinde vurgulanmış kemikli işaretler ve öğrenicinin bulguları ilişkilendirmesine yardımcı ilgili röntgen görüntüleri (4) metinde gösterilen yapıların anatomik özellikleri ve anahtar anatomik tanımlamalar, canlı bir vücut üzerinde tanımlamak için işaretler ve (5) lokal anesteziklerin enjeksiyonu, kan damarlarına erişim, ensizyon yapılması vb. yüzey anatomisine bağlı klinik uygulamalar bu eğitim sistemine katkı sağlayan örneklerdir. Yüzey anatomisi; (1) öğrencilere hastalara yaklaşmadan önce klinik becerileri uygulama fırsatı vermek, (2) öğrencilere bir muayene esnasında kendi kaygılarını yönetmek ve tekrarlanan uygulamalarla daha güvende olmalarını hissetmek, (3) tıp fakültelerinin, simüle hastalar veya bir model de dahil olmak üzere daha ucuz öğretim yapmalarını sağlamak ve (4) öğrencilere inceleme ve

çeşitli vücut morfolojilerini anlayabilme gibi avantajlar sunar (Azer, 2013).

McLachlan ve diğerleri (2004) anatomi öğretiminin tıbbi görüntüleme ve yaşayan anatomiye odaklanması gerektiğini önermektedir. Diseksiyon gerekliliği hakkında tartışmalı görüşlere bakılmaksızın bu yöntemler de birer öncelik olmalıdır. Aslında, canlı bedenin kullanımı yeni bir eğilim değildir; onlarca yıldır teşvik edilmiştir (Halperin, 2009; Stillman, Ruggill ve Sabers, 1978).

Son 6-10 yıl içinde kullanılan yüzey anatomisi araştırma ve öğretim yöntemlerindeki ilerleyici artış tanımlansa da bu alandaki ve literatürdeki anatomi ders kitaplarında birtakım eksiklikler hala mevcuttur. Bu nedenle, yüzey anatomisi alanındaki araştırmalar aşağıdaki hedeflere ulaşmayı düşünmelidir. İlk olarak, insan vücudunun yüzey anatomisi bağlamsal olarak güvenilir olmalıdır (Standring, 2012). Yüzey anatomisi simgelerindeki tutarsızlıkları araştırmak ve klinik anlamlı yüzey işaretlerini yaş, cinsiyet, etnik köken, VKİ gibi değişkenler bağlamında yeniden incelemeye öncelik verilmelidir. Bu tür araştırmalar, modern görüntüleme teknikleri kullanılarak yaşayan sağlıklı bireyler üzerinde yapılmalıdır. Etnik kökenlerin etkilerini karşılaştırmak amacıyla farklı ülkelerdeki birçok üniversitenin ortak çalışması teşvik edilmelidir. İkinci olarak, literatürde tarif edilen ve farklı öğretim yöntemlerinin etkinliğine dair gerçek kanıtları değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Amaç, öğrencinin öğrenirken yüzey anatomisi, fizik muayene ve klinik prosedürler gibi ilgili klinik yeterlilikler üzerindeki etkilerini değerlendirmek olmalıdır. Bu yöntemlerin karşılaştırılması ve öğrenmeyi pekiştirebilecek faktörlerin anlaşılması gerekmektedir. Son olarak, yüzey anatomisinin müfredatta klinik muayene ve klinik prosedürlerle bütünleştirilmesinin etkinliği ve etkisi ile bu tür öğretimin klinik beceriler ve hasta bakımı üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığı konusunda araştırma yapılması zorunludur (Azer, 2013).

KAYNAKLAR

Aciduman, A., ve Arda, B. (2014). Physician-anatomists of Italy in Şānīzāde Mehmed Atāullah Efendi's work Mir'āt al-Abdān (mirror of bodies). Clinical Anatomy, 27(6), 808-814. doi.org/10.1002/ca.22400.

Adnan-Adivar, A. (1970). *Osmanli Türklerinde ilim*. Remzi Kitabevi.

Aggarwal, R., Brough, H., ve Ellis, H. (2006). Medical student participation in surface anatomy classes. Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists, 19(7), 627-631.

Akkin, S. M., ve Dinc, G. (2014). A glimpse into the process of gaining permission for the educational dissection of human cadavers in the Ottoman Empire. *Clinical Anatomy*, *27*(7), 964-971. doi.org/10.1002/ca.22421.

Albanese, M. (2010). The gross anatomy laboratory: A prototype for simulation-based medical education. *Medical education*, *44*(1), 7-9. doi.org/10.1111/j.1365-2923.2009.03536.x.

Andersen, S. A. W., Mikkelsen, P. T., Konge, L., Cayé-Thomasen, P., ve Sørensen, M. S. (2016). Cognitive load in mastoidectomy skills training: virtual reality simulation and traditional dissection compared. *Journal of surgical education*, *73*(1), 45-50. doi.org/10.1016/j.jsurg.2015.09.010.

Atabek, E. M., ve Görkey, Ş. (1998). Başlangıcından Rönesansa Kadar Tıp Tarihi. *İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*.

Azer, S. A. (2011). Learning surface anatomy: Which learning approach is effective in an integrated PBL curriculum?. *Medical teacher*, *33*(1), 78-80. doi.org/10.3109/0142159X.2011.530704.

Azer, S. A. (2013). The place of surface anatomy in the medical literature and undergraduate anatomy textbooks. *Anatomical sciences education*, *6*(6), 415-432. doi.org/10.1002/ase.1368.

Barrows, H. S., Patek, P. R., ve Abrahamson, S. (1968). Introduction of the living human body in freshman gross anatomy. *Medical Education*, *2*(1), 33-35. doi.org/10.1111/j.1365-2923.1968.tb02000.x.

Boon, J. M., Meiring, J. H., ve Richards, P. A. (2002). Clinical anatomy as the basis for clinical examination: Development and evaluation of an introduction to clinical examination in a problem-oriented medical curriculum. *Clinical Anatomy*, *15*(1), 45-50. doi.org/10.1002/ca.1091.

Bowsher, D. (1976). What should be taught in anatomy?. *Medical education*, *10*(2), 132-134. doi.org/10.1111/j.1365-2923.1976.tb00546.x.

Brenton, H., Hernandez, J., Bello, F., Strutton, P., Purkayastha, S., Firth, T., ve Darzi, A. (2007). Using multimedia and Web3D to enhance anatomy teaching. *Computers & Education*, *49*(1), 32-53. doi.org/10.1016/j.compedu.2005.06.005

Burns, C.L. ve Colenso, R.J. (1900). Living Anatomy. 1st Ed. London, UK: Longmans, Green and Co, s.46.

Buyruk, H. M., Groen, G. J., Kemperman, H., Altuniç, A., ve Arı, Z. (1990). Bugün Plastinasyon 1: Yöntemin Geçmişi ve Uygulanabilirliği. Türk Patoloji Dergisi, 6(2), 73-77.

Cantillon, P. (2003). ABC of learning and teaching in medicine: teaching large groups, Bmj, 326:437- 440. doi.org/10.1136/bmj.326.7386.437.

Chou, C. L., Topp, K. S., ve Kruidering-Hall, M. (2010). Integrating surface anatomy learning with clinical skills training. *Medical education*, *44*(11), 1127-1128. doi.org/10.1111/j.1365-2923.2010.03839.x.

Collins, J. P. (2008). Modern approaches to teaching and learning anatomy. *Bmj*, *337*. doi.org/10.1136/bmj.a1310.

Dinsmore, C. E., Daugherty, S., ve Zeitz, H. J. (1999). Teaching and learning gross anatomy: dissection, prosection, or "both of the above?". Clinical Anatomy, 12(2), 110-114. doi.org/10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:2< 110::AID-CA5>3.0.CO;2-3.

Distlehorst, L. H., Dawson, E., Robbs, R. S., ve Barrows, H. S. (2005). Problem-based learning outcomes: the glass half-full. *Academic Medicine*, *80*(3), 294-299.

Drake, R. L., Vogl, W., ve Mitchell, A. W. (2010). Gray's anatomy for students. Philadelphia: Churchill Livingstone. *Elsevier*.

Estai, M., ve Bunt, S. (2016). Best teaching practices in anatomy education: A critical review. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, *208*, 151-157. doi.org/10.1016/j.aanat.2016.02.010.

Fasel, J. H. (1998). Teaching of gross anatomy to medical undergraduates: general practice as a guideline? A synopsis. *Journal of anatomy*, *192*(2), 305-306. doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19220305.x.

Field, D., ve Hutchinson, J.O. (2013). *Field's Anatomy, Palpation & Surface Markings*. 5th Ed. London, UK, Churchill Livingstone, s. 288.

Finn, G. M. (2010). Twelve tips for running a successful body painting teaching session. *Medical teacher*, *32*(11), 887-890. doi.org/10.3109/0142159X.2010.507708.

Finn, G. M., ve McLachlan, J. C. (2010). A qualitative study of student responses to body painting. *Anatomical sciences education*, *3*(1), 33-38. doi.org/10.1002/ase.119.

Fitzgerald, J. E. F., White, M. J., Tang, S. W., Maxwell-Armstrong, C. A., ve James, D. K. (2008). Are we teaching sufficient anatomy at medical school? The opinions of newly qualified doctors. *Clinical Anatomy*, *21*(7), 718-724. doi.org/10.1002/ca.20662.

Ganguly, P. K., ve Chan, L. K. (2008). Living anatomy in the 21st century: how far can we go. *South East Asian Journal of Medical Education*, *2*(2), 52-57.

Gencer, A. I. (1978). Istanbul Tersanesi'nde acilan ilk tib mektebi [The first medical school that was opened in the Istanbul shipyard]. *Tip Fak Mecm (Istanbul)*, *41*, 732-740.

Ghosh, S. K. (2017). Cadaveric dissection as an educational tool for anatomical sciences in the 21st century. *Anatomical sciences education*, *10*(3), 286-299. doi.org/10.1002/ase.1649.

Graney, D.O. (1996). Clinical anatomy. Clin Anat, 9:61.

Guttmann, G. D., Drake, R. L., ve Trelease, R. B. (2004). To what extent is cadaver dissection necessary to learn medical gross anatomy? A debate forum. *The Anatomical Record*, *281*(1), 2-3.

Gürbüz, H., Karlıkaya, E., ve Mesut, R. (2004). Kadavra bağışı üzerine görüşler. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History, 12(4), 234-241.

Habbal, O. (2009). The state of human anatomy teaching in the medical schools of Gulf Cooperation Council countries: Present and future perspectives. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, *9*(1), 24.

Halperin, E. C. (2009). The pornographic anatomy book? The curious tale of the Anatomical Basis of Medical Practice. *Academic Medicine*, *84*(2), 278-283. doi: 10.1097/ACM.0b013e31819391e2.

Jones, D. G. (2017). Human anatomy: A review of the science, ethics and culture of a discipline in transition. In *Human Anatomy-Reviews and Medical Advances*. IntechOpen. Doi: 10.5772/intechopen.68524.

Kahya, E. (1979). Bizde disseksiyon ne zaman ve nasıl başladı? 43: 739–759.

Kazancıgil, A. (1991). Yüzyılda Osmanlı İmparatorluğunda Anatomi. *Özel Yayınlar İstanbul*, 14-16.

Koehler, N., ve McMenamin, C. (2012). Would you consent to being examined by a medical student? Western Australian general public survey. *Medical teacher*, *34*(7), e518-e528. doi.org/10.3109/0142159X.2012.668628.

Kurt, E., Yurdakul, S. E., ve Ataç, A. (2013). An overview of the technologies used for anatomy education in terms of medical history. Procedia-Social and Behavioral Sciences, 103, 109-115.

Leung, K. K., Lu, K. S., Huang, T. S., ve Hsieh, B. S. (2006). Anatomy instruction in medical schools: connecting the past and the future. *Advances in Health Sciences Education*, *11*(2), 209-215.

Leonard, R. J., Acland, R. D., Cahill, D. R., Casey, M. A., Ger, R., Gilroy, A. M., ... ve Brown, D. L. (1999). The clinical anatomy of several invasive procedures. *Clınıcal Anatomy*, *12*(1), 43-54.

Louw, G., Eizenberg, N., ve Carmichael, S. W. (2009). The place of anatomy in medical education: AMEE Guide no 41. *Medical Teacher*, *31*(5), 373-386. doi.org/10.1080/01421590902825149.

Lumley, J. S. (2008). *Surface Anatomy-E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Examination*. Elsevier Health Sciences.

Maskar, Ü. (1976). İslâm'da ve Osmanlılarda Otopsi Sorunu Üzerine Bir Etüd. *Turk Patoloji Derg*, *3*, 259-274.

Marhofer, P., Harrop-Griffiths, W., Kettner, S. C., ve Kirchmair, L. (2010). Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: part 1. *British journal of anaesthesia*, *104*(5), 538-546. doi.org/10.1093/bja/aeq069.

McHanwell, S., Davies, D. C., Morris, J., Parkin, I., Whiten, S., Atkinson, M., ... ve Wilton, J. (2020). A core syllabus in anatomy for medical students-Adding common sense to need to know. *European Journal of Anatomy*, *11*(S1), 3-18.

McLachlan, J. C. (2004). New path for teaching anatomy: living anatomy and medical imaging vs. dissection. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, *281*(1), 4-5. doi.org/10.1002/ar.b.20040.

McLachlan, J. C., Bligh, J., Bradley, P., ve Searle, J. (2004). Teaching anatomy without cadavers. *Medical education*, *38*(4), 418-424. doi.org/10.1046/j.1365-2923.2004.01795.x.

McLachlan, J. C., ve Patten, D. (2006). Anatomy teaching: ghosts of the past, present and future. *Medical education*, *40*(3), 243-253. doi.org/10.1111/j.1365-2929.2006.02401.x.

McLachlan, J. C., White, P., Donnelly, L., ve Patten, D. (2010). Student attitudes to peer physical examination: a qualitative study of changes in expressed willingness to participate. *Medical teacher*, *32*(2), e101-e105. doi.org/10.3109/01421590903202504.

McMenamin, P. G. (2008). Body painting as a tool in clinical anatomy teaching. *Anatomical sciences education*, *1*(4), 139-144. doi.org/10.1002/ase.32.

McMenamin, P. G., Quayle, M. R., McHenry, C. R., ve Adams, J. W. (2014). The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anatomical sciences education*, *7*(6), 479-486. doi.org/10.1002/ase.1475.

Metcalf, N. F., Prentice, E. D., Metcalf, W. K., ve Stinson, W. W. (1982). Peer group models in examination instruction as an integral part of medical gross anatomy. *Academic Medicine*, *57*(8), 641-4.

Moore, K.L., Dalley, A.F., ve Agur, A.M.R. (2008). Clinically Oriented Anatomy. 6th Ed. s.1168.

Pabst, R. (2009). Anatomy curriculum for medical students: what can be learned for future curricula from evaluations and questionnaires completed by students, anatomists and clinicians in different countries?. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, *191*(6), 541-546. doi.org/10.1016/j.aanat.2009.08.007.

Pabst, R., Westermann, J., ve Lippert, H. (1986). Integration of clinical problems in teaching gross anatomy: Living anatomy, X-ray anatomy, patient presentations, and films depicting clinical problems. *The anatomical record*, *215*(1), 92-94. doi.org/10.1002/ar.1092150114.

Pawlina, W., Romrell, L. J., Rarey, K. E., ve Larkin, L. H. (1991). Problem-based learning with gross anatomy specimens: One year trial. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*, *4*(4), 298-306. doi.org/10.1002/ca.980040407.

Pelin, C., Zağyapan, R., Kürkçüoğlu, A., ve İyem, C. (2012). Anatomi eğitim yöntemleri ve tıp eğitim sistemleri ile ilişkisi. VII. Ulusal Tıp Eğitimi Kongresi, Ankara, 155-156.

Phillips, A. W., Smith, S. G., ve Straus, C. M. (2013). The role of radiology in preclinical anatomy: a critical review of the past, present, and future. *Academic Radiology*, *20*(3), 297-304. doi.org/10.1016/j.acra.2012.10.005.

Prioreschi, P. (2001). Determinants of the revival of dissection of the human body in the Middle Ages. *Medical hypotheses*, *56*(2), 229-234. doi.org/10.1054/mehy.2000.1183.

Power, D. V., ve Center, B. A. (2005). Examining the medical student body: peer physical exams and genital, rectal, or breast exams. *Teaching and learning in medicine*, *17*(4), 337-343. doi.org/10.1207/s15328015tlm1704_5.

Rees, C. E., Bradley, P., Collett, T., ve McLachlan, J. C. (2005). "Over my dead body?": the influence of demographics on students' willingness to participate in peer physical examination. *Medical teacher*, *27*(7), 599-605. doi.org/10.1080/01421590500237671.

Rees, C. E. (2007). The influence of gender on student willingness to engage in peer physical examination: the practical implications of feminist theory of body image. *Medical education*, *41*(8), 801-807. doi.org/10.1111/j.1365-2923.2007.02779.x.

Rees, C. E., Wearn, A. M., Vnuk, A. K., ve Bradley, P. A. (2009). Don't want to show fellow students my naughty bits: medical students' anxieties about peer examination of intimate body regions at six schools across UK, Australasia and Far-East Asia. *Medical Teacher*, *31*(10), 921-927. doi.org/10.3109/01421590802578244.

Sarsılmaz, M. (2014). İnsan Anatomisi. İstanbul: Akademi Basın, 2014:14.

Sayek, İ., ve Odabaşı, O. (2010). Türk Tabipleri Birliği Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Raporu 2010.

Standring, S. (2009). New focus on anatomy for surgical trainees. *ANZ journal of surgery*, *79*(3), 114-117. doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04825.x.

Standring, S. (2012). Evidence-based surface anatomy. *Clinical Anatomy*, *25*(7), 813-815. doi.org/10.1002/ca.22133.

Stıllman, P. L., Ruggıll, J. S., ve Sabers, D. L. (1978). The Use Of Live Models İn The Teaching Of Gross Anatomy. *Medical Education*, *12*(2), 114-116. doi.org/10.1111/j.1365-2923.1978.tb00644.x.

Strathern, P. (2005). *A brief history of medicine: from Hippocrates to gene therapy*. Constable.

Stringer, M. D., ve Nicholson, H. D. (2008). Modern models are already being applied. *Bmj*, *337*, a1966. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.a1966.

Teichgräber, U. K., Meyer, J. M., ve Berens, V. R. D. (1996). Teaching applied anatomy to senior medical students with an emphasis on surgery and radiology. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*, *18*(2), 141. doı: 10.1007/BF01795236.

Tunstall, R., ve Shah, N. (2012). Surface Anatomy: Pocket Tutor. *London: JP Medical.* s. 150-151.

Torres, A., Staśkiewicz, G. J., Lisiecka, J., Pietrzyk, Ł., Czekajlo, M., Arancibia, C. U., ... ve Torres, K. (2016). Bridging the gap between basic and clinical sciences: A description of a radiological anatomy course. *Anatomical Sciences Education*, *9*(3), 295-303. doi.org/10.1002/ase.1577.

Vaccarezza, M., ve Papa, V. (2015). 3D printing: a valuable resource in human anatomy education. *Anat Sci Int*, *90*(1), 64-65. doı: 10.1007/s12565-014-0257-7.

Von Staden, H. (1992). The discovery of the body: human dissection and its cultural contexts in ancient Greece. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *65*(3), 223.

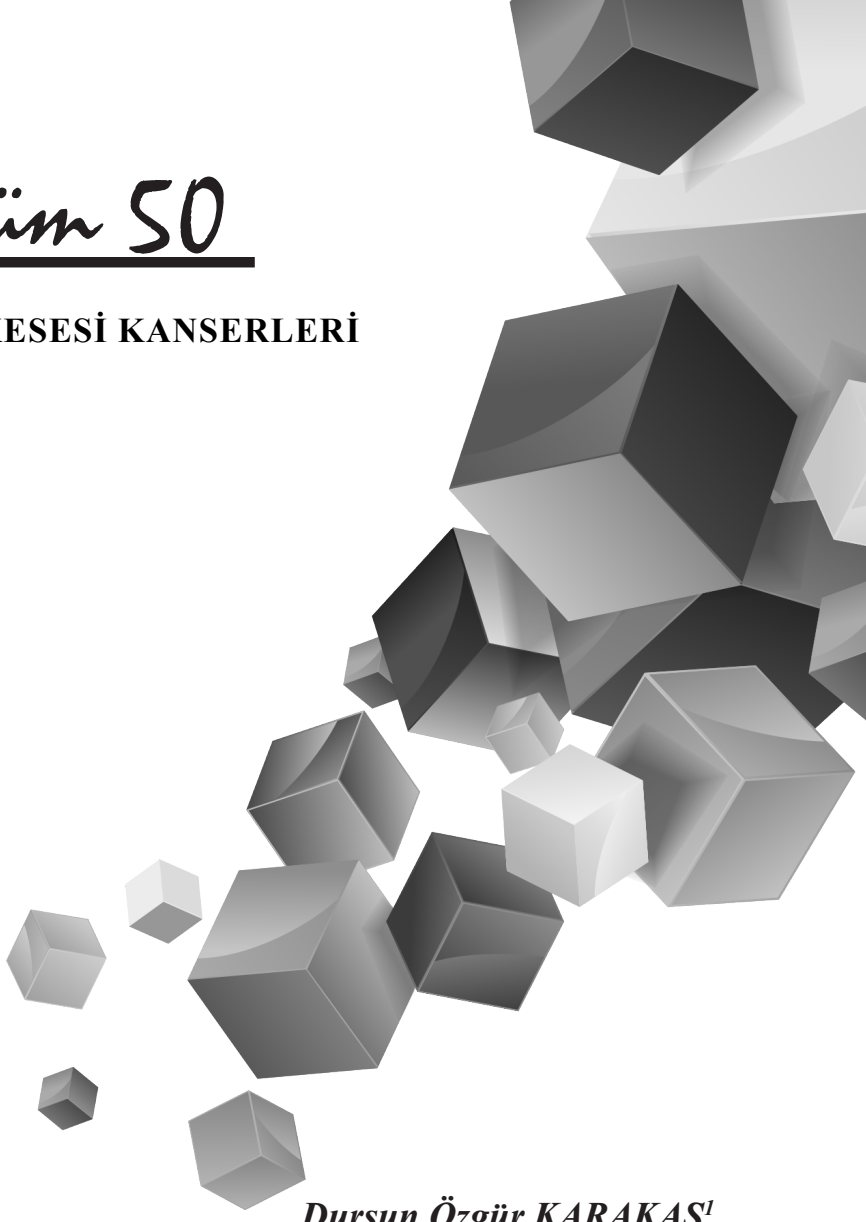
Zülfikar, B. (1991). Şanizade hayati ve eserleri [Life and Works of Şanizade]. Istanbul: Ozel Yayinlar, p 102.

Waterston, D. (1931). *Anatomy in the Living Model: A Handbook for the Study of the Surface, Movements and Mechanics of the Human Body and for the Surface Projection of the Viscera, Etc.; with Sixteen Plates in Colour and 74 Figures, Many in Colour*. Hodder and Stoughton, Limited.

Wearn, A., ve Vnuk, A. (2005). Medical students and peer physical examination: Two case studies of strategies to improve safety and increase acceptance. *Focus on Health Professional Education: A Multi-disciplinary Journal*, *7*(2), 88.

Bölüm 50

SAFRA KESESİ KANSERLERİ



Dursun Özgür KARAKAŞ[1]

1 Op. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İstanbul

1. Giriş

Safra Kesesi Kanserleri (SKK) safra yollarının en sık, gastrointestinal sistemin ise nadir görülen kanserleridir. Görülme sıklığı etnik yapı, cinsiyet, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Safra kesesi taşı, polipler başta olmak üzere birçok risk faktörleri vardır. Preoperatif tanısının güçlüğünden dolayı hastaların yarıdan fazlası kolesistektomi esnasında veya postoperatif patolojiden tanı konmaktadır. Anatomik yapısı ve nonspesifik semptomları nedeni ile hastaların çoğunluğu ileri evrede saptandığından SKK kötü prognoza sahip bir kanserdir. Burada SKK epidemiyoloji, anatomi, risk faktörleri, tanı, tedavi ve prognozu hakkında güncel bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

2. Epidemiyoloji

Safra Kesesi Kanserleri (SKK) en sık görülen 7nci, gastrointestinal sistemin ise en sık görülen 5nci kanserleri olup tüm dünyada 2/100.000 sıklıkta gözlenirken, özellikle Şili, Kuzey Hindistan, Güney Karaşi Pakistan, Polonya, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Asya, İsrail ve Japonya'da ise 5-27,3/100.000 gibi daha yüksek oranda gözlenmektedir. Ülkemizde ise SKK %0,09 oranında gözlenmektedir. Tüm kanserlerin %1,2'sini, kansere bağlı ölümlerin ise %1,7'sini SKK oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 60-70 yaş olup kadın erkek oranı 3,5:1'dir [1].

3. Anatomi

Safra kesesi karaciğer alt yüzeyine segment IV ve V boyunca yapışan, fundus, korpus, infundibulum ve boyun olmak üzere dört kısımdan oluşan hepatopankreatikobiliyer sistemin bir organıdır. Karaciğer tarafındaki yüzeyde periton olmaması, tümörün karaciğer parankimine daha kolay yayılmasına neden olmaktadır. Safra kesesi duvarı; mukoza, lamina propria, müsküler tabaka, perimüsküler bağ dokusu ve serozadan (sadece peritoneal yüzeyde) oluşurken, submukoza ve muskularis mukoza bulunmamaktadır. Sistik arter en sık sağ hepatik arterden çıkar, venöz drenaj ise karaciğer yatağı veya sistik ven yoluyla sağ portal vene doğru olmaktadır. Sistik kanal, duodenuma açılmadan önce ortak hepatik kanalla birleşerek koledoğu oluşturmaktadır [2].

4. Risk Faktörleri

SKK etyolojisindeki risk faktörleri dörde ayrılmaktadır [3].

1. Demografik Faktörler:

• İleri yaş,

• Kadın cinsiyet,

• Obezite,

• Coğrafya: Güney Amerika, Hindistan, Pakistan, Japonya, and Kore,

• Etnik yapı: Kafkasyalılar, Güneybatı Kızılderili, Meksikalı ve Amerikalı,

• Genetik yatkınlık.

2. Safra kesesi patolojileri/ anormallikleri:

• Kolelitiazis,

• Porselen safra kesesi,

• Safra kesesi polipleri,

• Konjenital safra kistleri,

• Pankreatikobiliyer bileşke anomalileri.

3. Maruziyet:

• Ağır metaller,

• İlaçlar: metildopa, OCP, izoniazid ve östrojen,

• Sigara kullanımı.

4. Enfeksiyonlar:

• Salmonella,

• Helicobacter.

4.1. Safra kesesi taşları; SKK hastaların %70-88'inde safra kesesi taşı mevcutken, safra kesesi taşı olan hastaların sadece %0,3-3'ünde SKK görülmektedir. Ayrıca safra kesesi taşının boyutunun 3 cm büyük olması SKK riskini 10 kat, 20 yılın üzerinde ise 6 kat artırmaktadır [1].

4.2. Safra kesesi polipleri; 10mmden büyük ve hızlı büyüyen poliplerde SKK gelişme riski yüksektir. 50 yaşın üzeri hastalar ile 10 mmden büyük poliplerde; SKK açısından artan bir risk vardır. 10mm büyük poliplerin %88'inde malignite saptanmıştır [1].

4.3. Porselen kese; kalsifiye safra keselerin %5-6'sında SKK gözlenmektedir. Risk kesenin kalsifiye olmasından çok inflamasyonla ilişkilidir [1].

4.4. Enfeksiyon; *Salmonella typhi* enfeksiyonunda SKK 167 kat artmakta, SKK olan hastaların %40'nın safra sıvısında saptanmıştır [1].

4.5. Pankreatikobiliyer bileşke anomalileri; SKK riski %17,8'dir. Sadece SKK riski değil genç yaşta adenokarsinom gelişme riski de artmıştır [1].

4.6. Genetik; birinci derece yakınında SKK olanlarda SKK gelişme riski 5 ila 13,9 kat artmaktadır [1].

4.7. Cinsiyet; kadınlarda SKK görülme riski erkeklerden 1,8 ila 3,5 kat daha sıktır [1].

5. Patogenez

SKK %60'ı fundusta, %30'u gövdede ve %10 boyunda saptanmaktadır. SKK'de metaplazik epitelden displazi ve de karsinom gelişimi veya adenomdan karsinom gelişimi olmak üzere iki patolojik gelişim öngörülmektedir [3].

Genetik mutasyonda ise K-Ras, Epidermal Büyüme Faktörü, Her-2/neu gibi onkogenlerin aktivasyonu, P53, A16, Retinoblastoma ve VHL gibi tümör süpresör gen inhibisyonu, mikrosatellit insitabilite ve gen promoter alanlarının metilasyonu gözlenmektedir [3].

6. Klinik

SKK tanısı; ameliyat öncesi, ameliyat esnasında veya ameliyat sonrası patolojiden konabilirken, hastaların üçte ikisinde tanı ameliyatta veya sonrasında tesadüfen konmaktadır. SKK şikâyet ve bulguları biliyer kolik veya kronik kolelitiazis bulgularına benzemektedir. SKK özgü sarılık, klio kaybı gibi bulgular ileri hastalığı veya cerrahi yapılamayacağını göstermektedir. Sağ üst kadran ağrısı (%54-83), sarılık (%10-46), bulantı ve kusma (%15-43), iştahsızlık (%4-41) ve kilo kaybı (%10-39) en sık görülen bulgulardır [3].

7. Tanı

7.1. Biyobelirteçler; SKK CA19-9'un (Kanser Antijeni 19-9) duyarlılığı %77,5, özgüllüğü %68,7, CA125'in (Kanser Antijeni 125) duyarlılığı %64, özgüllüğü %90 ve CEA' in (Karsinoembriyojenik antijen) ise duyarlılığı %64, özgüllüğü ise %44 olarak bildirilmiştir [4].

7.2. Görüntüleme; SKK radyolojik görüntülemesinde %45-60 oranında safra kesesinde kitle, %25-30 duvar kalınlık artışı ve %15-25 ise lümen içinde polipoid lezyon gözlenmektedir [5].

7.2.1. Ultrasonografi (USG); safra kesesi patolojileri için ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Duyarlılığı %85, doğruluğu ise %80 dir. İleri evre kanserleri (%70-80), erken evre kanserlerinden (%23) daha yüksek oranında göstermekte, kontrastlı USG ile duyarlılık %100, özgüllük %85'e yükselmektedir. Endoskopik USG hem tanıda hem de evrelemede önemli bir tanı yöntemidir [6,7].

7.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT); SKK tanı, evreleme ve cerrahiye uygunluğunu değerlendirmede kullanılan en etkili görüntüleme yöntemidir. SKK tanısında %99 duyarlılığa, %76 özgüllüğü sahiptir [2].

7.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR); anjiografi (MRA) ve kolanjiopankreatikografi (MRCP), SKK'nin vasküler invazyonun gös-

terilmesinde %100 duyarlılığa, %87 özgüllüğe, safra yolların tutulumunu gösterilmesinde %100 duyarlılğa, %89 özgüllüğe, karaciğer tutulumunu gösterilmesinde %67 duyarlılığa, %89 özgüllüğe ve lenf nodu tutulumun gösterilmesinde %56 duyarlılığa, %89 özgüllüğe sahiptir. Müsküler tabakayı aşmamış tümörlerin gösterilmesinde BT'den daha üstündür [6].

7.2.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)/BT; SKK'de %87 duyarlılığa, %78 özgüllüğe sahiptir. Ayrıca PET/BT primer SKK'ni %95,9, lenf nodu tutulumunu %85,7 ve metastatik kanseri %95,7 oranında saptamaktadır [8].

8. Patoloji

SKK en sık gözlenen patoloji %98 ile adenokarsinomadır [3]. Diğer patolojiler ise;

- Papiller adenokarsinoma
- Müsinöz adenokarsinoma
- Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Adenosquamoz karsinoma
- Squamoz hücreli karsinoma
- Nöroendokrin karsinoma
- Küçük hücreli karsinoma
- Andiferansiye karsinoma NOS

9. Evreleme

SKK evrelemesinde; Amerikan Kanser Komitesi Birliğinin TNM sınıflaması en sık kullanılan yöntemidir [9]. Bunun dışında Japon Biliyer Cerrahi Derneğine ait sınıflandırma da vardır.

9.1.1 Tümörün invazyon derinliği (T)

- T_0: tümör yok
- T_{is}: in situ karsinom
- T_1: tümör lamina propiya veya müsküler tabakaya invazyon
- T_{1a}: lamina propriyaya invazyon
- T_{1b}: müsküler tabakaya invazyon
- T_2: perimüsküler bağ dokusuna invaze; serozayı aşmamış veya karaciğere invazyon yapmamış
- T_3: tümör serozayı aşmış veya karaciğere veya komşu organlara invazyon yapmış

• T_4: tümör ana portal veni veya hepatik arteri veya ekstrahepatik 2 organa invazyon yapmış

9.1.2. Lenf Nodu tutulumu (N)

• N_0: lenf nodu tutulumu yok

• N_1: sistik kanal, ortak hepatik kanal, hepatik arter ve/veya portal ven lenf nodları tutulumu

• N_2: periaortik, pericaval, süperior mezenterik arter ve/veya çölyak arter lenf nodları tutulumu

9.1.3. Metastaz (M)

• M_0: metastaz yok

• M_1: uzak metastaz

9.2. TNM Evrelemesi

• **Evre 0:** T_{is}, N_0, M_0

• **Evre I:** T_1, N_0, M_0

• **Evre II:** T_2, N_0, M_0

• **Evre IIIA:** T_3, N_0, M_0

• **Evre IIIB:** T_{1-3}, N_1, M_0

• **Evre IV:** T_4, N_{0-1}, M_0

• **Evre V:** T_{1-4}, N_2, M_0 **veya** T_{1-4}, N_{0-2}, M_1

10. Tedavi

10.1. Cerrahi Tedavi; SKK kuratif tedavi tümörün tamamen rezeksiyonudur. Cerrahi tedavi SKK saptanma şekline göre değişiklik göstermektedir [10].

10.1.1. Preoperatif SKK tanılı hastalarda; preoperatif görüntüleme yöntemleri ile hastalığın evresi ve cerrahiye uygunluğu açısından iyi değerlendirilmelidir. Tanısal/evreleme laparoskopi (TL) yapılarak özellikle peritoneal, uzak lenf nodu tutulum veya metastatik hastalığın değerlendirilmesi önerilmektedir. TL ile anrezektabl hastaların %56'sını laparotomi yapılmadan saptayabilmektedir. Açık yöntem ile ameliyata başladıktan sonra tümör ile karışabilecek hastalıkları dışlamak ve radikal bir cerrahiye karar verebilmek için birden çok frozen inceleme için biyopsi alınmalıdır. Ayrıca aortacaval ve çölyak lenf nodu örneklemesi portal tutulum olmadan %28 hastada anrezektabl tümörlerin saptanmasını sağlamaktadır. Malignite negatif gelen hastalarda kolesistektomi yeterli olurken, pozitif gelen hastalarda metastatik hastalık dışlandıktan sonra kolesistektomi ile birlikte karaciğer segment 4B ve 5 rezeksiyonu ile portal lenf nodu di-

seksiyonu gerekmektedir. Anrezektabl hastlarda moleküler inceleme için biyopsiler alınmalıdır.

10.1.2. İntraoperatif SKK tanısı konan hastalarda; laparoskopik kolesistektominin yaygın olarak yapılması sonrasında SKK yarıdan fazlası ameliyat esnasında ve postoperatif patolojik değerlendirilmede saptanmaktadır. Tesadüfen saptanan SKK'inde daha iyi onkolojik sonuçlar ve %72 komplet rezeksiyon sağlanmaktadır. Eğer laparoskopik başlanmışsa açığa geçildikten sonra frozena örnekler gönderilmelidir. Metastatik hastalık dışlandıktan sonra kolesistektomi, karaciğer segment 4B ve 5 rezeksiyonu ile portal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

10.1.3. Postoperatif patolojik değerlendirmede SKK saptanan hastalarda; tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu önemlidir. Müsküler tabakayı tutmamış ($<T_{1a}$) ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ek cerrahi girişim gerekmemektedir. Müsküler tabakayı tutmamış ($>T_{1b}$) ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise ileri görüntüleme yöntemleri (BT ve/veya EndoUSG) veya TL ile metastatik hastalık dışlandıktan sonra karaciğer segment 4B ve 5 rezeksiyonu, portal lenf nodu diseksiyonu ile gereğinde safra kanalı rezeksiyonu gerekmektedir.

10.2. Medikal tedavi; sistemik tedavi SKK'inde; cerrahi sonrası lokal hastalıkta ($>T_1$ veya N_{1-2}) tek başına veya radyoterapi ile kombine, lokal ileri hastalıkta tek başına veya radyoterapi ile kombine veya metastatik hastalıkta tek başına kullanılmaktadır [3].

Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapinin hastaların sağkalımlarına olumlu etkilediği bildirilmiştir. Rezektabl SKK neoadjuvan kemoterapi önerilmemektedir.

10.3. Radioterapi; SKK tek başına adjuvann veya neoadjuvan radyoterapi önerilmemekle birlikte, tıkanma sarılığındaki gibi palyatif tedavi amacı ile uygulanabilmektedir [3].

10.4. Palyatif tedavi; ileri SKK hastalarda tıkanma sarılığı, kolanjit ve gastrointestinal obstruksiyon nedeni ile bypas cerrahisi yapılmaktadır. İleri SKK %30 gastrik çıkış obstruksiyonu gözlenmekte ve palyatif gastrojejunostomi gerekmektedir [3].

11. Prognoz ve Sağkalım

SKK kötü prognozlu kanserlerdir. Tümörün evresi prognozu belirleyen en önemli faktördür. Tüm evrelerde 5 yıllık genel sağkalım %31,6 olarak, ortalama sağkalım ise 25 ay olarak bildirilmiştir. Evre I 'de %62,5 olan 5 yıllık genel sağkalım, Evre IV'de %6,7'lere kadar düşmektedir. Takipte ise ilk 2 yıl 6 ayda bir sonrası 3 yıl yılda bir kontrol önerilmektedir [2].

KAYNAKLAR

Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. Surg Clin North Am. 2014 Apr;94(2):343-60. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.009.

Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. Surg Clin North Am. 2019 Apr;99(2):337-355. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.008.

Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. J Oncol. 2015;2015:967472. doi: 10.1155/2015/967472.

Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Potential biomarkers in gallbladder cancer: present status and future directions. Biomarkers. 2013 Feb;18(1):1-9. doi: 10.3109/1354750X.2012.717105.

Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging and Screening of Cancer of the Gallbladder and Bile Ducts. Radiol Clin North Am. 2017 Nov;55(6):1211-1222. doi: 10.1016/j.rcl.2017.06.005.

Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2008 Mar;34(3):306-12. doi: 10.1016/j.ejso.2007.07.206.

Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. Intern Med. 2011;50(11):1133-6. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5255.

Ramos-Font C, Gómez-Rio M, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-Heffernan A, Sánchez Sánchez R, Llamas-Elvira JM. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. J Surg Oncol. 2014 Mar;109(3):218-24. doi: 10.1002/jso.23476.

Garg PK, Pandey D, Sharma J. The surgical management of gallbladder cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(2):155-166, doi: 10.1586/17474124.2014.943188

Ertel AE, Bentrem D, Abbott DE. Gall Bladder Cancer. Cancer Treat Res. 2016;168:101-20. doi: 10.1007/978-3-319-34244-3_6.

Bölüm 51

KANSER TEDAVİSİNDE FOTODİNAMİK TERAPİNİN ROLÜ

Ayla EREN ÖZDEMİR[2]

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya University Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya– Turkey, e-mail: aylae@sakaruya.edu.tr

GİRİŞ

Fotodinamik tedavi, kanser hücrelerini öldürmek için ışıkla birlikte fotosensitizer olarak adlandırılan özel ilaçlar kullanan bir tedavidir. İlaçlar sadece belirli ışık türleri tarafından uyarıldıktan sonra çalışmaktadır. Vücudun tedavi edilen kısmına bağlı olarak fotosensitizer vücuda sistemik, lokal veya topikal olarak verilmektedir. Belli bir süre içinde ilaç kanser hücreleri tarafından emilmekte ve ardından fotosensitizerin absorbans bandına karşılık gelen bir dalga boyunda ışınlanmaktadır. Oksijen varlığında, bir dizi olay doğrudan tümör hücresi ölümüne, mikrovaskülatürde hasara ve lokal bir enflamatuar reaksiyonun indüklenmesine yol açmaktadır. FDT ayrıca kanser hücrelerini besleyen kan damarlarını yok ederek ve bağışıklık sistemini kansere saldırması için uyararak da yardımcı olabilmektedir. İlacın verildiği zaman ile ışığın uygulandığı zaman arasındaki süreye inkübasyon süresi denilmektedir. Bu süre kullanılan ilaca veya hücre hattına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. FDT'de kullanılan ışık, belirli lazer türleri veya ışık yayan diyotlardır (LED'ler). Kullanılan ışık türü, kanserin türüne ve vücutta nerede bulunduğuna bağlıdır. FDT genellikle ayakta tedavi prosedürü olarak yapılmaktadır ancak bazen cerrahi, kemoterapi veya diğer anti-kanser ilaçları veya radyasyon tedavisi ile birleştirilmektedir. FDT düzgün kullanıldığında uzun süreli yan etkisi yoktur, ameliyattan daha az invazivdir ve genellikle kısa bir zaman almaktadır. Çok hassas bir şekilde hedeflenebilmektedir. Radyasyondan farklı olarak, FDT gerekirse aynı bölgede birçok kez tekrarlanabilmektedir.

Kanser, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulduğu patolojik bir durumdur. Kanser hücreleri ortamda büyüme faktörüne gerek duymadan büyümeyi ve bölünmeyi devam ettirmektedirler. Kanser hücreleri gerekli olan büyüme faktörlerini kendileri yapmaktadır veya bu hücrelerde hücre döngüsü kontrol sisteminde anormalliklere görülmektedir. Kanser hücreleri yıprandıkları veya hasara uğradıklarında kendilerini yok etmemektedir. [1].

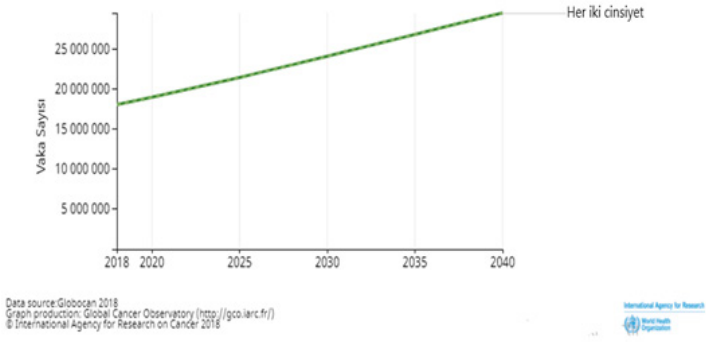
2. Kansere Yaklaşım

2.1. Kanser

Kanser Latince yengeç anlamına gelen carcinos kelimesinden türemiştir. Bu kavram Hipokrat'ın 2.300 yıl önce, bazı göğüs tümörlerinden yayılan uzun, şişmiş damarların bir yengeç uzuvlarına benzediğini gözlemlemesinden kaynaklanmaktadır [2].

Hücrelerin, vücudun normal büyüme kontrol mekanizmalarından kaçarak süresiz bölünme yeteneği kazanıp kontrolsüz büyüme ve çoğalmasıyla tümörler oluşur. Bu olay zaman içinde birçok genetik değişimin birikmesini gerektiren çok aşamalı bir süreçtir [3]. Tümörler iyi huylu

(bening) veya kötü huylu (malign) olabilirler. Maling olan bu tümörlere "kanser" denir. Kanser hücrelerinin vücut boyunca kan veya lenf içine dökülerek diğer organlarda yeni tümörler oluşturması muhtemeldir. Bu olaya "metastaz" denir. Bening tümörler başladıkları dokuda kalıp diğer organlara yayılmazlar [2].



Şekil 1. 2018'den 2040'a kadar tahmini vaka sayısı (tüm kanserler)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) araştırmalarına göre, kanser, 172 ülkenin 91'inde ilk veya ikinci ölüm nedenidir ve diğer 22 ülkede üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır. GLOBOCAN 2018 kanser insidansı ve mortalite tahminlerini kullanarak dünya çapında küresel kanser yükü hakkında bir durum raporu sunmaktadır. 2018'de tahmini 18.1 milyon yeni kanser vakası ve 9.6 milyon kanser ölümü olacağını ileri sürülmüştür [4]. Bu sayılarla ilişkilendirilen halk sağlığı sorunu, kanserin temel nedenlerini anlama konusunda tarih boyunca çok büyük araştırma çabalarını tetiklemiştir.

2.1.1. Kanserin nedenleri ve tarihsel gelişimi

Kanserin ilk tanımına M.Ö 2000'li yıllarda Mısır papürüsleri, Babil çivi yazısı tabletler ve eski Hint yazmalarında rastlanmıştır ancak bilimsel olarak ilk karşılaşma 1659 yılında Marcello Malpighi tarafından yapılan mikroskopik inceleme ile 17. Yüzyıla dayanmaktadır [5].

1800'lerin sonlarında, kanser nedeninin üç temel teori altında toplanmıştır. Virchow, kanserin birbirini takip eden tahrişlerin ürünü olduğunu öne sürmüştür. Lobstein ve Recamier ve daha sonra Cohnheim kanser bölgesindeki embriyonel dokunun farklılaşmasının bir sonucu olduğunu varsaymış; diğerleri, kanserin bulaşıcı bir ajandan kaynaklandığını iddia etmiştir [6].

Kanserojenler, DNA'da değişiklik yaparak kansere neden olmaktadır. Bu dönemlerde ek kanser nedenlerini tespit etmek için istatistiksel

analiz için sofistike yöntemler geliştirilmiştir. 1940'ların ortalarına gelindiğinde, akciğer kanseri oranının arttığı açıkça görülmüştür, ancak sebebi belirlenememiştir. Analizler sonucunda sigara içmenin akciğer kanseri insidansıyla bağıntılı olduğu gösterilmiştir. 1960'lı yılların sonunda başlayan ilaçlar sıklıkla kanserojen olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Tıbbi radyoizotopların da yüksek kanser oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ardından laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle yapılan araştırmalar, virüsleri başka önemli bir kanser nedeni olarak tespit etmiştir [6].

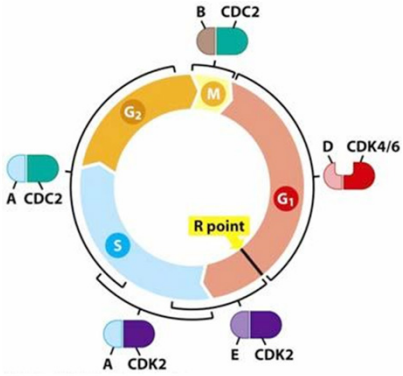
Günümüzde kalıcı virüs enfeksiyonlarının, dünyadaki kanserlerin % 20'sine neden olduğu tahmin edilmektedir. Tüm bu dış etkenlerin yanı sıra kanserin kalıtsal sendromları araştılırılmıştır. Eğer kanser oranları zaman ve mekan içinde değişmez ise, kanser nedenlerinin muhtemelen içsel olduğu; eğer oranlar değişirse, nedenlerin dışsal olduğu düşünülmüştür [7]. Günümüzde kalıtsal sendromlar kanserlerin %5-10'undan azını açıklamasına karşın en büyük risk faktörünü bu aile öyküsü oluşturmaktadır. Kalıtsal kanser sendromlarındaki kanserler daha agresif olabilmektedir, erken yayılabilmekte ve kötü prognoz ile ilişkili olabilmektedir. Bunlar ayrıca kalıtsal olmayan kanserlerden ayırt edilemeyen standart tedaviye daha duyarlı olabilmektedirler. Bu gözlemler, kanserin, tek bir hücre içindeki bir dizi olayın sonucu olduğu önerisini ortaya koymaktadır.

Günümüzde, bilim adamları kanserin arkasındaki kimya ve biyolojinin karmaşık sorunlarını çözmeye başlamışlardır. Genlerin nasıl çalıştığını ve mutasyonlar tarafından nasıl zarar görebileceklerini göstermişlerdir. Bilim adamları, kanserin kimyasallardan (kanserojenler), radyasyondan, virüslerden ve ayrıca atalardan miras alınmasının neden olabileceğini tanımlamaktadırlar [8].

2.1.2. Kanserin oluşum mekanizması

Kanser bir hücrede veya küçük bir hücre grubundaki değişikliklerle başlamaktadır. Vücudumuzdaki normal hücrelerin çoğu, mitoz bölünmeyle düzenli bir şekilde çoğalmaktadır. Bir hücre bölünmesinden diğerine kadar geçen evreye "hücre döngüsü" denir. Döngü sırasında hücre büyüyüp ve DNA'sını kopyalamaktadır. G1 fazı DNA kopyalaması için gerekli enzim ve molekülleri biriktirmektedir. S fazında hücrenin kromazal DNA'sı kopyalanmaktadır. G2 fazında hücre büyümeye devam etmekte ve bölünmeye hazırlanmaktadır. M mitoz evresidir. Hücrelerin hücre döngüsüne yeniden girmesine, kısıtlama noktasında (R noktası) karar verilmektedir. Normal hücrelerde, hücrelerin hızlı bir şekilde hücre döngüsünü tamamlayarak çoğalması, birbirleriyle etkileşime giren protein grupları tarafından belirli bir olay dizisinde düzenlenmektedir. Kontrol noktaları, hücre döngüsünün bireysel aşamalarının doğru bir şekilde tamamlanmasının denetlemesini yapmaktadır. Bunlar G1/S, G2/M ve M noktalarıdır. Bu kontrol sisteminin temeli siklin bağımlı kinazlardır (CDK'lar). CDK'lar,

diğer kinazları aktive ederek hücre döngüsünün farklı fazlarına ilerlemeyi sağlamaktadır. CDK aktivitesi, hücre döngüsüne bağlı bir şekilde sentezlenen ve indirgenen siklinler (A, B, D & E) adı verilen aktifleştirici alt birimlerin varlığına bağlıdır. Hücre döngüsü içinde gerçekleşen yaşamsal olaylar genlerin kontrolü altındadır. [9,10]



Şekil 2. Siklin bağımlı kinazların (CDK) hücre döngüsünde rolü[10]

Onkogenler; Normal şartlar altında, hücrelerin çoğalmasını ve bölünmesini söyleyen genlerdir. Hücrenin geninde hasar meydana gelince o hücreye ve ondan büyüyen tüm hücrelere kalıcı olarak bölünmeleri söylenir. Böylece bir tümör gelişir.

Tümör baskılayıcı genler; Gerektiğinde hücrenin büyümesini ve bölünmesini durduran gendir. Tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, bir hücrenin artık büyümeyi durdurma talimatını anlamadığı anlamına gelir. Hücre daha sonra kontrolden çıkıp çoğalmaya başlayabilmektedir. Bu tümörün gelişmesine yol açabilmektedir. En iyi bilinen tümör baskılayıcı gen olan p53 geninin çoğu kanserde hasar gördüğü veya eksik olduğu görülmektedir.

DNA onarım genleri; Vücudumuzdaki her hücredeki DNA sürekli hasar görme tehlikesi altındadır. Ancak hücreler, görevi hasarlı DNA'yı onarmak olan birçok farklı protein içerir. Bu proteinler sayesinde çoğu DNA hasarı, hiçbir olumsuz etkisi olmadan hemen onarılır. Ancak DNA hasarı, bir DNA onarım proteini yapan bir gende meydana gelirse, bir hücrenin kendini onarma yeteneği daha azdır. Böylece zamanla diğer genlerde hatalar oluşacak ve kanserin oluşmasına izin verilecektir.

Kendini yok eden genler; Bazı genler normalde bir hücreye çok eski veya hasarlıysa kendini yok etmesini söyler. Buna apoptoz veya programlanmış hücre ölümü denir. Oldukça karmaşık ve çok önemli bir süreçtir. Hücreler genellikle bir şey yanlış gittiğinde kanser oluşumunu önle-

mek için ölür. Apoptozda yer alan birçok farklı gen ve protein vardır. Bu genler hasar görürse, hatalı bir hücre ölmek yerine hayatta kalabilir ve kanserli hale gelir [11].

Bu genlerden herhangi birindeki hasar sonucu anormal hücrelerin bir araya gelmesiyle neoplazmalar oluşur. Neoplastik hücrelerin bir bütün olarak kaldığı ve çevre dokulara sıçramadığı sürece iyi huylu oldukları kabul edilir. Ancak, hücrelerin kromozomlarının delesyona uğradığı koşullar altında, hücreler sapma ve komşu hücreleri istila etme eğilimindedir. Bu istilacı, mutasyona uğramış hücreler bir araya gelerek bir tümör oluşturur.

Kanser hücreleri hızlı çoğalır, genetik anormallik sergiler, hücresel kontrol noktalarından kaçar, hücre ölümüne direnç geliştirir ve çok miktarda hücresel besin tüketir. Çoğu kanserde meydana gelen başka bir durumda, istilacı kanser hücreleri parçalanır, kan dolaşımına veya lenf sistemine girer ve uzaktaki organlara dağılır. Bu kanser hücrelerinin birincil bölgeden ayrılma yeteneğine "tümör metastazı" denir. Metastatik hücreler tamamen farklı mutasyonlara sahip olabilir ve bu nedenle primer tümörlerden çok farklı şekilde tedaviye cevap verebilir [9].

2.1.3. Kanserin epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından üretilen GLOBOCAN 2018 kanser insidansı (görülme sıklığı) ve mortalite (ölüm oranı) tahminlerine dayanarak, 2018'de kanser yüküne ilişkin bir durum raporunda dünya genelinde 18.1 milyon yeni vaka ve 9.6 milyon kanser ölümü olacağını tahmin edilmektedir. Vakaların yaklaşık yarısının ve dünyadaki kanser ölümlerinin yarısından fazlasının 2018 yılında Asya'da meydana geleceği, Avrupa'nın ise toplam kanser vakalarının % 23,4'ünü ve kanser ölümlerinin % 20,3'ünü oluşturacağı, bunun Amerika'da görülme sıklığının % 21'i ve dünya çapında ölüm oranının % 14,4'ünü oluşturması beklenmektedir.

Tablo 1. Dünya genelinde en çok rastlanan 15 kanser türünün tahmin edilen yeni vaka ve ölümleri

Kanser Tipi	Tahmini Yeni Veriler	Tahmini Ölümler
Mesane	549.393	199.922
Kolon ve Rektal (Kombine)	1.849.518	880.797
Endometrial	295.414	184.799
Böbrek (Renal Hücre ve Renal Pelvis) Kanseri	403.262	175.098
Lösemi (Her Türlü)	437.033	309.006
Karaciğer ve İntrahepatik Safra Kanalı	1.060.500	946.718
Akciğer ve Bronş (Solunum Sistemi)	2.093.876	1.761.007

Melanom Cilt kanseri	1.042.056	65.155
Lenfoma (Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma)	589.580	274.891
Pankreas	458918	432.242
Tiroid	567.233	41.071
Göğüs (Kadın)	2.088.849	626.679
Prostat Kanseri	1.276.106	358.989
Mide	1.033.701	782.685
Diğer(ağız,beyin,tükürük bezleri….)	4.333.518	2.515.968
TOPLAM	18.078.957	9.555.027

Her iki cinsiyette de, akciğer kanseri en sık tanı alan kanserdir (toplam vakaların % 12'si), bunu kadın meme kanseri (% 12), kolorektal kanser (% 10), erkeklerde prostat kanseri (% 7), karaciğer kanseri (% 6) ve mide kanseri (% 6) takip etmektedir. Mortalite için yine akciğer kanseri (%18) ilk sırayı almaktadır bunu kolorektal kanser (%9), karaciğer kanseri (%9), mide kanseri (%8) ve kadın meme kanseri (%7) izlemektedir.

2.2. Kanser tedavi yöntemleri

Hasta için hangi tedavi şeklinin en yararlı olacağına kanserin yeri, evresi ve hastanın diğer sağlık sorunları karar vermektedir. Herhangi bir kanser için tek bir tedavi yoktur. Kanserler için en yaygın seçenekler geleneksek kanser tedavi yöntemleri olan cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisidir. Tedavinin amacı kanseri çıkarmak, yayılmasını önlemek ve rahatsız edici semptomları azaltmaktır [12,13].

Tablo 2. Kanser evrelerine göre kullanılan tedavi yöntemleri

EVRE	TEDAVİ YÖNTEMİ
Evre 0	Polipektomi Lokal eksüzyon Laparoskopik kolektomi
Evre 1	Lokal eksüzyon Laparoskopik veya kısmi kolektomi Ameliyat
Evre 2	Kısmi kolektomi Ameliyat Ameliyat ve sonrasında kemoterapi

Evre 3	Kısmi kolektomi Ameliyat Ameliyat ve sonrasında kemoterapi Radyoterapi Kemoradyoterapi
Evre 4	Kemoterapi ile küçültüp sonrasında ameliyat ve tekrar kemoterapi Ablasyon veya embolizasyon Kolektomi İmmünoterapi
Lokal Nüks	Kemoterapi Ameliyat Kemoterapi ile küçültüp sonrasında ameliyat
Uzak Rekürans	Ameliyat Kemoterapi ile küçültüp sonrasında ameliyat Ablasyon veya embolizasyon İmmünoterapi

2.2.1. Cerrahi yöntemler

Cerrahi çok fazla yayılmamış, metastaz belirtisi görülmemiş kanser türleri için en yaygın tedavidir [12]. Cerrahi tedavi primer lezyona ek olarak çevredeki drenaj lenf nodlarının çıkarılmasını sağlayabilen tek yöntemdir, lenf nodlarının çıkarılması tedavinin iyileştirici olması için önem taşımaktadır [13].

2.2.2. Ablatif yöntemler

Ablatif yöntemler metastazın genellikle karaciğerde sınırlı olan hastalar için kullanılan bir tedavi seçeneğidir. İdeal olarak, hastalar karaciğerde üç veya daha az lezyona sahip olduğunda ve her bir lezyon en fazla üç santimetre çapında olduğu durumlarda kullanılabilmektedir. Ablatif terapiler arasında radyofrekans ablasyonu , mikrodalga ablasyonum ve kriyoablasyon bulunur [14].

2.2.3. Embolizasyon

Embolizasyon, ablasyon ile tedavi edilemeyecek kadar genellikle 5 cm'den daha büyük olan tümörler için kullanılabilir. Ablasyon ile birlikte de kullanılabilir.

2.2.4. Radyoterapi

Radyasyon terapisinin her kanser türünü tedavi etmede çok yaygın

değildir, ancak ameliyattan önce tümörü küçültmek amacıyla, ameliyat sonrasında kanser bir iç organa yapışmışsa, ameliyat sırasında, tümörün bulunduğu bölgeye geride bırakılabilecek kanser hücrelerini öldürmek için kullanılabilmektedir. [15].

2.2.5. Kemoterapi

Kemoterapi, kanserli hücreleri öldürmek için güçlü kimyasallar kullanan bir ilaç tedavisidir. Sistemik olarak intravenöz ya da oral yolla alınabilmektedir. Lokal şekilde doğrudan vücudun bir bölgesine, tümörü besleyen bir damara veya artere, doğrudan kansere veya ameliyattan sonra kanserin olduğu yere de enjekte edilebilmektedir [15,16]. Kemoterapi ilaçları çok ağır ilaçlar olduğundan vücudun iyileşmesi için dinlenme periyodu ile birlikte verir. Mide bulantısı, kusma, iştah kaybı, yorgunluk, ağrı gibi yaşam kalitesini düşüren birçok yan etkisi vardır.

2.2.6. İmmünoterapi

Vücudun kanserle savaşmak için doğal savunmasını güçlendirmek için tasarlanmıştır. Bağışıklık sistemi işlevini iyileştirmek, hedeflemek veya geri yüklemek için vücut tarafından veya laboratuvarda yapılan malzemeleri kullanır.

2.3. Kanser tedavisinde cerrahi olmayan yöntemler

Kanserde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Daha az sıklıkla kemik iliği nakli , immünoterapi , hormon tedavileri, biyolojik tedavi yöntemleri ve hedefe yönelik tedaviler kullanılır. Radyasyon ile yapılan tedavilerde hücresel ölüm kesin olmakla beraber dezavantaj olarak sağlıklı ve normal hücrelerinde ölümüne sebep olması ve vücudu tahrip etmesidir. Buda bilim dünyasını daha güvenli terapilere yönlendirmiştir. Bu güvenli terapilerin başında Fotodinamik terapi gelmektedir. Fotodinamik terapi (PDT) gibi radyasyona dayanmayan yöntemlere olan ilgiyi arttırmıştır [21].

Tablo 3. Geleneksel tedavi yöntemlerinin yan etkileri

Geleneksel Tedavi yöntemi	Yan Etkileri
Cerrahi	Ameliyatın olası riskleri ve yan etkileri, Kanama, Enfeksiyon, Bacaklardaki kan pıhtıları

Ablasyon ve Embolizasyon	Karın (karın) ağrısı, Karaciğerde enfeksiyon, Göğüs boşluğunda veya karında kanama, Ciddi komplikasyonlar, Safra kesesi iltihabı, Karaciğerin ana kan damarlarında kan pıhtıları.
Radyasyon	Cilt tahrişi, Ameliyattan önce radyasyon verilirse yara iyileşmesi ile ilgili sorunlar, Mide bulantısı, İshal, Ağrılı bağırsak hareketleri veya dışkıda kana neden olabilecek rektal tahriş, Bağırsak inkontinansı (dışkı kaçağı), Mesane tahrişi, Yorgunluk, Tedavi edilen bölgedeki dokuların birbirine yapışmasına neden olan adezyonlar
Kemoterapi	Saç kaybı, Ağız yaraları, İştah kaybı, Mide bulantısı ve kusma, İshal, enfeksiyon, Kolay morarma veya kanama, yorgunluk
İmmünoterapi	Yorgunluk, İshal, Deri döküntüsü ve kaşıntıdır.

3. Fotodinamik Tedavi

3.1. Fotodinamik tedavi prosedürü

Fotodinamik terapi, malign tümörler, enfeksiyonlar ve diğer lezyonlara seçici sitotoksik aktivite uygulayabilen klinik olarak onaylanmış minimal invaziv bir tedavi prosedürüdür. Prosedür, fotosensitizer adı verilen ışığa duyarlı bir maddenin vücuda sistemik, lokal veya topikal olarak verilmesini ve ardından FS'nin bir absorbans bandına karşılık gelen dalga boyunda ışınlanmasını içermektedir. Oksijen varlığında, bir dizi olay doğrudan tümör hücresi ölümüne, mikrovaskülatürde hasara ve lokal bir enflamatuar reaksiyonun indüklenmesine yol açmaktadır.

FDT; fotosensitizan, ışık ve oksijen olmak üzere 3 temel bileşenden oluşmaktadır. Bunların hiçbiri tek başına toksik değildir, ancak üçü birlikte tekli oksijen ($^{1}O_{2}$) veya reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilen yüksek derecede reaktif ürünlerin oluşumuyla sonuçlanan bir fotokimya-

sal reaksiyon başlatarak hızla hücre ölümüne yol açan önemli toksisiteye neden olmaktadırlar [17,18].

FDT, dünya çapında artan ilgi gören bir tekniktir. Birçok kanser için kullanılmaktadır [19]. Örneğin Kolorektal kanser; endoskopi, kolonoskopi, lokal eksüzyon gibi yöntemler kullanılarak kolona kolayca erişilebildiğinden bu onkolojik FDT tedavisi formu mümkündür. Bu nedenle kolonoskopi endoskopları, FS ilaçlarını doğrudan tümör bölgelerine iletebilmekte ayrıca FS ilacını aktive etmek için kullanılan ışık kaynağını da kolayca tümör bölgesine iletebilmektedir. PDT'nin kanser hücrelerini başarıyla yok etme kabiliyeti, hedef hücrelerde ROS üretiminin etkinliğine bağlıdır [20].

3.2. Fotodinamik tedavide tümör imha mekanizmaları

Kan dolaşımına bir FS enjekte edildiğinde, çeşitli serum proteinlerine bağlanır sonra endotel hücrelerine aktarılır ve damarların dış çeperine geçer. Bu adımdan sonra, ışığa duyarlı hale getirici hücre dışı matrise bağlanabilmekte veya tümör hücreleri içinde lokalize olabilmektedir. Bu biyolojik dağılımda ki son adım, ışığa duyarlılaştırıcının hedef bölgeden lenfatikler veya kan damarları ile temizlenmesi ve böbrekler veya karaciğer tarafından atılmasıdır. FDT'nin tümörler üzerindeki nihai etkisi büyük ölçüde ışığının hangi aşamada verildiğine bağlıdır ve bu da sonuçta bu tümör yıkımının genel başarısını belirleyecektir [22].

FDT, hücrelerde birçok hücresel ve moleküler sinyal yolu olayını tetiklemesine rağmen, asıl amacı hücre ölümünü indüklemektir [23]. FDT ile tedavi edildiğinde tümör yıkımına katkıda bulunan üç farklı mekanizma tanımlanmıştır (Şekil 2.11.). İlk olarak açığa çıkan ROS, tümör hücrelerini doğrudan apoptoz veya nekroz ile öldürebilmektedir. Ayrıca FDT, tümörle ilişkili vasküler sisteme zarar vermektedir. Tümör kan damarlarında tromboz ve kanamaya yol açmakta bu da tümörün oksijensiz ve besinsiz kalmasını sağlayarak tümör yıkımına sebep olabilmektedir. Son olarak, FDT ile tümörde indüklenen sitokinlerin ve proteinlerin akut iltihabı ve salınması, hem tümör yıkımına katkıda bulunmakta hem de bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanıması ve yok etmesi için uyarabilen lökositlerin istilasına yol açabilmektedir. Bu üç mekanizma da birbirini etkileyebilmektedir [24,25].

3.3. Doğrudan hücre hasarı

Fotodinamik terapi sırasında oluşan tekil oksijen ve hidroksil radikalleri çok reaktif ve kısa ömürlüdürler. Tekil oksijenin ömrü 0.04 mikro saniyeden kısa olup 0.02 μm çapında etkilidir [26]. Bu nedenle, FS'nin hücre içi konumunda veya çok yakınında fotodinamik hasar meydana gelmektedir. Bunlar fotodinamik tedavinin doğrudan etkilerini göstermektedir. FDT, 3 ana hücre ölüm yolunu uyandırabilir: apoptotik, nekrotik ve otofaji

ile ilişkili hücre ölümü [27]. PS'nin konsantrasyonu, fizyokimyasal özellikleri ve hücre altı konumu, oksijen konsantrasyonu, ışığın uygun dalga boyu ve yoğunluğunun yanı sıra hücre tipine özgü özelliklerin tümü doğrudan hücre ölümünün modunu ve kapsamını etkileyebilmektedir [28].

Nekroz; Fiziksel veya kimyasal hasar nedeniyle kazara hücre ölümü olarak adlandırılmakta ve genellikle programlanmamış bir süreç olarak kabul edilmektedir [29]. Akut, güçlü, fiziksel veya kimyasal bir hakaret veya kimyasal hakaretin neden olduğu hızlı ve düzensiz bir hücre ölüm şeklidir. Düzenlenmiş hücre ölüm yöntemlerinin aksine pasif bir süreç olarak kabul edilmekte, sinyal yollarıyla protein sentezi, enerji veya düzenleme gerektirmemektedir [30].

Otofaji; Hücrenin hasarlı organellerinin ve sitoplazmasının bir kısmının çift zarlı bir otofagosom içine alındığı kendi kendine parçalanma sürecidir. Otofagosomların lizozomlarla füzyonu, anormal proteinlerin ve organellerin bozulmasını teşvik etmektedir.

4. Fotodinamik Tedavi Kompanentleri

FDT'nin üç önemli elementinden biri ışığa duyarlılaştırıcıların varlığıdır. Bu ışığa duyarlaştırıcılar, ışığı belirli bir dalga boyunda emebilen, fotokimyasal veya fotofiziksel reaksiyonları tetikleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır.

4.1. Işık

Işık FDT'nin önemli bir bileşenidir. Hedeflenen bölgede biriken foto-duyarlı maddenin aktifleşmesini sağlamaktadır. Işık doku içine girdiğinde saçılım, emilim ya da dağılım göstermektedir. Bu, doku tipine veya ışığın dalga boyuna göre değişim göstermektedir ve FDT'nin etkinliği için büyük önem teşkil etmektedir. Belirli bir ışık dalga boyunun etkili penetrasyon derinliği, hedef dokuda absorbsiyon ve saçılma gibi optik özelliklerin bir fonksiyonudur.

4.2. Dalga boyu

Kullanılan dalga boyları 400 ila 1200 nm arasında değişmektedir. Bu aralık ışığın dokuya en fazla nüfus ettiği aralıktır. Daha uzun dalga boylarında ışık su tarafından, daha kısa dalga boularında ise endojen kromoforlar tarafından absorbe edilmektedir. Farklı hücreler ve dokular, ışığı farklı dalga boylarında emer ve bu kesinlikle dalga boylarının elde etmesi gereken penetrasyonla ilgilidir. Kırmızı ışık (630-700 nm) 1-3mm derinliğe inerek dermis aktive edici fibroblastlara ulaşabilmektedir. Mavi ışığın (400-470 nm) penetrasyon potansiyeli daha düşüktür ve cildin epidermis tabakasındaki cilt koşulları için yararlı olduğu gösterilmiştir. Sarı ışık (yaklaşık 540 nm) kızarıklık, şişme ve pigmentasyonla ilişkili diğer etkileri içeren cilt koşullarında etkilidir. Kızılötesine yakın ışık (700-1200

nm) derideki maksimum nüfuza ulaşır; in vivo çalışmalar, anjiyogenez stimülasyonu ile yara iyileşmesindeki etkinliği ortaya konmuştur [28].

4.3. Işık kaynakları

FDT için ışık kaynağı seçimi, tümörün yeri, verilen ışık dozu ve foto-duyarlılaştırıcı seçimi ile belirlenebilmektedir. Normal olarak FDT'de geleneksel lambalar, lazerler ve ışık yayan diyotlar (LED) kullanılmaktadır. Mevcut ışık kaynaklarının avantajları ve dezavantajları kullanım amacı ve tümörün yerine göre değişiklik göstermektedir. Dermatolojik uygulamalar için lazer olmayan kaynaklar, geniş aydınlatma alanları, düşük maliyetleri ve basit yapıları nedeniyle lazerlere tercih edilmektedir. Yüksek saçılma ve düşük penetrasyon nedeniyle tümör bölgesine gerekli ışık enerjisini görünür ve NIR ışıkları ile sağlamak zordur. Lazerler yüksek yoğunluklu tutarlı monokromatik ışık üretmektedir. Erişilemeyen bölgelere (akciğer, idrar kesesi vb.) ulaşmak ve saçılma nedeniyle ışık kaybını azaltmak için bir veya daha fazla fiber optik cihaza bağlanabilirler. Bu şekilde ışık iletimini daha yönlenebilir hale getirirler. FDT' de geleneksel olarak lazerlerin kullanılmasının en önemli sebebi budur. Ancak son yıllarda LED'lerin geliştirilmesiyle FDT'de kullanımlarının mümkün olduğu bir aşamaya ilerlemiştir [31,32].

4.4. Işık Dozimetrisi

FDT'nin etkinliği, diğer faktörlerin yanı sıra, hedef dokuya verilen toplam ışık dozuna bağlıdır. Fluence, bir kesit alanı boyunca maruz kalan ışığın toplam enerjisidir ve 'J / cm^2' olarak ifade edilir. Fluence oranı, ışınlanan noktanın kesit alanı boyunca saniyede meydana gelen olay enerjisidir ve 'W / cm^2' olarak ifade edilir. Düşük fluence oranları PDT için faydalıdır çünkü yüksek fluence oranları oksijenin tükenmesine neden olur. FDT'nin başarısı esas olarak toplam ışık dozuna, maruz kalma süresine, akıcılık oranına ve fraksiyonasyon moduna bağlıdır. Fotodinamik reaksiyonun üretilmesi için ışık penetrasyonu ve ışık eşiğinin belirlenmesi yoluyla ışık dozimetrisini etkili bir şekilde optimize eden uygun deneysel sistemler ile matematiksel ve Monte Carlo hesaplama modelleri araştırılmaktadır [33,34].

4.5. Oksijen

Fotodinamik terapinin en önemli bileşenlerinden biri de oksijendir. Oksijen konsantrasyonu organdan organa dolayısıyla tümörden tümöre bile damar yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Solid tümörlerdeki olsijen eksikliği tedavinin önündeki en büyük engeldir. Doku oksijenasyonu singlet oksijenin oluşumu için büyük önem taşımaktadır.

5. Uygulama Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

FDT'de belirli bir doku katmanında seçici etki oluşur. Optik fiber uçlar kullanıldığında ışık, saçılma olmaksızın, hedeflenen bölgeye yönlendirilebilir. Lokalize uygulamalarda hedef bölgede doku nekrozu gözlenir. Doz kısıtlaması olmaksızın tekrarlanabilen uygulamalar yapılabilir ve tekrarlar sırasında tedaviye karşı herhangi bir direnç gözlenmez. Yukarıda belirtilen avantajlara rağmen, ışığın patolojinin tamamına penetre olamaması, çapı büyük tümörler ile hızlı yayılıp metastaz yapan tümörlerin tedavisinde yetersiz kalması FDT'nin dezavantajlarındandır. Ablatif bir prosedür olduğu için uygulama öncesinde dikkatli tanı konmalı ve hedef bölgeye odaklanılmalıdır.

Olası yan etkileri değerlendirmek için; Vücudun hangi bölgesine tedavi uygulanacağı Kullanılacak fotosensitif maddenin tipi Fotosensitif madde uygulaması ile ışık aktivasyonu arasında geçen zaman Tedavi süresince ışık uygulamasına karşı deride oluşan hassasiyet, takip edilmelidir. Sistemik uygulamalarda, artık fotosensitif maddeler sistemden tamamen atılana kadar günler hatta haftalar geçebilir. Bu süre içinde gün ışığı da dahil olmak üzere herhangi bir ışık kaynağına maruz kalındığında oluşabilecek fotoaktivasyona bağlı 2. veya 1. derece deri yanıkları gözlenebilir. Tam eliminasyon sağlanana kadar ışıktan kaçınılması konusunda hastalar bilgilen- dirilmelidir. Ağrısız bir yöntem olan FDT'de ışık kaynağının yol açtığı termal hasarlar nedeniyle ağrı oluşabilir. Uygulama sırasında gözler ve deri korunmalıdır. Kanser tedavilerinde FDT sırasında bazen sağlıklı dokuda da ağrı, şişlik ve kızarıklık oluşabilir. Nadiren de olsa öksürük, yutkunma güçlüğü, nefes darlığı, karın ağrısı, alerjik reaksiyonlar ve karaciğer enzim faaliyetlerinde değişiklik oluşabilir. [33].

Oral bölgedeki lokalize uygulamalarda gözlenebilecek olası riskler iki etkenden kaynaklanabilir. Bunlar ışık kaynağının kendisi ve fotosensitif madde içeriğidir. Her ne kadar kullanılan lazerin gücü düşük olsa da uygulama sırasında, hasta, hekim ve asistan mutlaka koruyucu gözlük kullanmalıdır. Lazer ile gerçekleştirilmeyen uygulamalarda bile yoğun ışık kaynağının olası etkilerini önlemek için gözlük kullanılmalıdır. Uygulama sırasında sabit bir noktada uzun süre kalınmamalıdır ve kemik, pulpa gibi olası derin doku hasarlarının önüne geçilmelidir. Yüksek enerji seviyeli lazerler kullanılacak ise termal doku hasarı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. [34, 35].

Ayrıca uygulamayı gerçekleştirecek hekimin prosedürler hakkında yeterli teorik donanıma sahip olması gerekmektedir. Seçilecek fotosensitif maddenin konaktaki toksisite takibi yapılmalıdır. Allerji anamnezi net bir şekilde alınmalıdır. Kullanılacak fotosensitif maddenin yol açacağı geçici pigmentasyon hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Aktif fotosensitif maddenin bölgeden uzaklaşma süresi ve bölgedeki olası etkileşimleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. [36].

Etkinliğin optimize edilmesi ve bölgedeki olası etkileşimler ile ilgili ayrıntılı bilgiye ulaşılabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. Tıpta Kullanım Alanları

FDT günümüzde tıpta, kanser, dermatolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, romatoid artrit, fotodinamik tanı gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır[37].

FDT'nin fotokemoterapi (fotodinamik antimikrobiyol kemoterapi) olarak da isimlendirilen kanser alanındaki uygulamalarında, tümör hücrelerine ve vasküler endotelyal hücrelere seçici afinite gösteren kimyasal fotosensitif maddenin vücuda enjeksiyonunu takiben maddenin hedeflenen bölgede istenen konsantrasyona ulaşması beklenir. Işık ile aktive edildiğinde hücrelerin nekroz ya da apoptoz ile ölmesi sonucu tümör seçici olarak yok edilmiş olur. Işık ile temas sonrası, doku yıkımına yol açılır[38].

FDT, erken dönem neoplazik lezyonlarda (premalign lezyonlar, karsinoma in situ) ve daha önce cerrahi, radyoterapi, kemoterapi uygulamaları ile tedavi edilmiş olduğu halde tekrar eden neoplazilerin tedavisinde kullanılır. İlerlemiş kanser olgularının tedavisinde kullanılmaz, daha çok yüzeyel olgularda tercih edilir. Bunun nedeni ise yeterli düzeyde fotosensitif maddenin ve ışık kaynağının doku derinliklerine penetre olamamasıdır.

FDT, fotosensitif maddelerin seçici afinite özelliğinden yararlanıp, premalign lezyonların saptanmasında tanı koyma amacıyla kullanılır. Lezyonların tanısı için ALA'nın topikal uygulaması gerekir. 5-ALA stratum korneuma daha kolay penetre olabilen bir öncü ilaçtır [39].

7. Sonuç

Fotodinamik tedavi, kanser hücrelerini öldürmek için ışıkla birlikte fotosensitizer olarak adlandırılan özel ilaçlar kullanan bir tedavidir. İlaçlar sadece belirli dalga boylarında uyarıldıktan sonra etkinleşmektedir. Vücudun tedavi edilen kısmına bağlı olarak, ışığa duyarlı hale getirici ajan ya bir damar yoluyla kan dolaşımına ya da lokal olarak uygulanır. Ajan, vücudunun tüm hücreleri tarafından emilir, ancak kanser hücrelerinde normal hücrelerde olduğundan daha çok birikir ve daha uzun süre kalır. Belli bir süre içinde ilaç kanser hücreleri tarafından emilir. Ardından tedavi edilecek bölgeye ışık uygulanır. Işık, ilacın reaksiyona girmesine ve hücreleri öldüren özel bir oksijen molekülü oluşturmasına neden olur. FDT ayrıca kanser hücrelerini besleyen kan damarlarını yok ederek ve bağışıklık sistemini kansere saldırması için uyararak da yardımcı olabilir.

Genel olarak ışığa duyarlı ajanın absorbsiyon spekturumu aralığında dokulara yeterince nüfus edebilen ve uygun bir ışık gücüyle yayılan herhangi bir kaynak FDT'de kullanılabilmektedir. LED'lerin ışık verimliliği

şimdi önemli ölçüde geliştirilmiştir ayrıca LED'ler daha az ısı yaymaktadır böylece enerji kaybını en aza indirmektedir. Yarı iletken teknolojisi alanındaki gelişmeler nedeniyle, LED'ler olağanüstü dayanıklılığa sahiptir ve nispeten ucuzdur. Geniş spektrumları nedeniyle, fotosensitörün spektral kaymasını telafi edebilmektedirler. Ayrıca, LED'ler oldukça seçici emisyon dalga boylarıyla üretilebilmektedirler. Bu nedenle, LED'ler FDT uygulamaları için birden fazla dalga boyu sağlamak için umut verici bir ışık kaynağıdır[40].

Kanser hastalıklarının giderek artan görülme oranı, farklı uzmanlık alanlarındaki bilim insanları ve klinisyenleri için yeni, daha güvenli ve daha etkili terapatik çözümler aramaya zorlamaktadır. Işık ve kimyasalların bir kombinasyonu olan fotodinamik terapi (PDT) cilt hastalıkları ve birçok kanser türünü tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fotodinamik terapi (PDT) kavramı bu tedavi türünün ana temelini oluşturmaktadır [1-3]. PDT, tümörlerin ve malign olmayan deri hastalıklarının tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Hedef dokuda seçici olarak lokalize olan bir fotoduyarlı maddelerin uygulanmasına dayanır. Lezyonun oksijen varlığında görünür ışığa maruz kalması sırasında ışığın enerjisi ile uyarılması ve daha sonrasında gelen doku tahribiyle sonuçlanmasından oluşur. Bununla birlikte, etkili PDT, yüzeysel kanser tedavisi ile sınırlayan etken ışığın dokuya nüfuz etme seviyesidir. Verimliliğine rağmen, hastalarda PDT uygulaması hala nispeten gelişme kaydetmesi gereken bir alan olarak görülmektedir bunun nedeni ise aynı tümör türlerinin tedavisi için protokollerin önemli ölçüde değişebilmesidir. Işık kaynağı ve ışık iletimi PDT'nin temel yönlerinden ikisidir. PDT için kullanılacak ışık kaynağının, tümörün bulunduğu yer, verilen ışık dozu ve fotoduyarlı madde seçimi ile belirlenebilir[41]. Lazerler ve farklı kaynaklar PDT'yi yapmak için kullanılmış ve bir kaynağın diğerinden üstünlüğü hastadan hastaya farklılık gösteren protokollerden dolayı bazı vakalarda gösterilmiş olsa da kesinlik kazanmamıştır, bu nedenle lazerler veya diğer ışık kaynaklarının kullanımı özel uygulamaya bağlıdır[42]..

KAYNAKÇA

1. Ünay S. (2018). *Kolon Ve Mide Kanserinde 5- Aminolevünelik Asit Aracılı Fotodinamik Tanı,* Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi/sağlık bilimleri enstitüsü, Aydın, P. 4.

2. Bommer, U. A., & Vine, K. L. (2014). *Cancer biology: molecular and genetic basis*.

3. Bray, F., Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(6), 394-424.

4. "Kanserin Tarihçesi" . Amerikan Kanser Topluluğu. (2009). www.cancer.org erişim Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*, 7(1), 54.

5. Golemis, E. A., Scheet, P., Beck, T. N., Scolnick, E. M., Hunter, D. J., Hawk, E., & Hopkins, N. (2018). Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes & development*, *32*(13-14), 868-902.

6. Llopis-Albert, C., Rubio, F., Valero, F., (2019). Fuzzy-set qualitative comparative analysis applied to the design of a network flow of automated guided vehicles for improving business productivity, *Journal of Business Research, Elsevier,* vol. 101(C), 737-742.

7. Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, *1*(2), 1.

8. Kalyanaraman, B. (2017). Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. *Redox biology*, *12*, 833-842.

9. Bommer, U. A., & Vine, K. L. (2015). Cancer biology: molecular and genetic analysis.

10. https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/genes-dna-and-cancer (www.cancerresearchuk.org).

11. Azzouz, L. L., & Sharma, S. (2020). Physiology, large intestine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

12. Kahai, P., Mandiga, P., & Lobo, S. (2017). Anatomy, abdomen and pelvis, large intestine.

13. Granados-Romero, J. J., Valderrama-Treviño, A. I., Contreras-Flores, E. H., Barrera-Mera, B., Herrera Enríquez, M., Uriarte-Ruíz, K., & Arauz-Peña, G. (2017). Colorectal cancer: a review. *Int. J. Res. Med. Sci*, *5*(11), 4667-4676.

14. Nguyen, H. T., & Duong, H. Q. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology letters*, *16*(1), 9-18.

15. Lauby-Secretan, B., Vilahur, N., Bianchini, F., Guha, N., & Straif, K. (2018). The IARC perspective on colorectal cancer screening. *New England Journal of Medicine*, *378*(18), 1734-1740.

16. Mahadevan, V. (2017). Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery (Oxford)*, *35*(3), 115-120.

17. Street, W. (2019). Cancer facts & figures 2019. *Am Cancer Soc*, *76*.

18. Moss, A., & Nalankilli, K. (2017). Standardisation of polypectomy technique. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *31*(4), 447-453.

19. Feagins, L. A. (2019). Colonoscopy, Polypectomy, and the Risk of Bleeding. *The Medical clinics of North America*, *103*(1), 125-135.

20. Rutter, M. D., & Jover, R. (2019). Personalizing Polypectomy Techniques Based on Polyp Characteristics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

21. Heafner, T. A., & Glasgow, S. C. (2014). A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *Journal of gastrointestinal oncology*, *5*(5), 345.

22. Park, S. M., Kye, B. H., Kim, M. K., Jalloun, H. E., Cho, H. M., & Lee, I. K. (2018). Are we doing too much?: local excision before radical surgery in early rectal cancer. *International journal of colorectal disease*, *33*(4), 383-391.

23. Althumairi, A. A., & Gearhart, S. L. (2015). Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. *Journal of gastrointestinal oncology*, *6*(3), 296.

24. Nastro, P., Beral, D., Hartley, J., & Monson, J. R. (2005). Local excision of rectal cancer: review of literature. *Digestive surgery*, *22*(1-2), 6-15.

25. https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/colectomy/about/pac-20384631 (www.mayoclinic.org)

26. Şueki, F., Ruhi, M. K., & Gülsoy, M. (2019). The effect of curcumin in anti-tumor photodynamic therapy: in vitro experiments with Caco-2 and PC-3 cancer lines. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, *27*, 95-99.

27. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. (2004). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, *350*(20), 2050-2059.

28. Cirocchi, R., Campanile, F. C., Di Saverio, S., Popivanov, G., Carlini, L., Pironi, D., ... & Vettoretto, N. (2017). Laparoscopic versus open colectomy for obstructing right colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Visceral Surgery*, *154*(6), 387-399.

29. Board, P. A. T. E. (2020). Colon Cancer Treatment (PDQ®). In *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US).

30. Chilakamarthi, U., & Giribabu, L. (2017). Photodynamic therapy: past, present and future. *The Chemical Record*, *17*(8), 775-802.

31. Palumbo, G. (2007). Photodynamic therapy and cancer: a brief sightseeing tour. *Expert opinion on drug delivery*, *4*(2), 131-148.

32. Nosher, J. L., Ahmed, I., Patel, A. N., Gendel, V., Murillo, P. G., Moss, R., & Jabbour, S. K. (2015). Non-operative therapies for colorectal liver metastases. *Journal of gastrointestinal oncology*, *6*(2), 224.

33. Gruber-Rouh, T., Marko, C., Thalhammer, A., Nour-Eldin, N. E., Langenbach, M., Beeres, M., ... & Vogl, T. J. (2016). Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *The British Journal of Radiology*, *89*(1064), 20151060.

34. Pathak, S., Jones, R., Tang, J. M. F., Parmar, C., Fenwick, S., Malik, H., & Poston, G. (2011). Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Disease*, *13*(9), e252-e265.

35. Bhardwaj, N., Strickland, A. D., Ahmad, F., Dennison, A. R., & Lloyd, D. M. (2010). Liver ablation techniques: a review. *Surgical endoscopy*, *24*(2), 254-265.

36. Bailey, T., Durrant-Whyte, H., Eşzamanlı lokalizasyon ve haritalama (SLAM): bölüm II. SimultaneousLocalization and Mapping (SLAM): Part II, *IEEE Robotics &Automation Magazine,* 13 (3): sayfa 108-117, 2006.

37. Haddock, M. G. (2017). Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. *Radiation Oncology*, *12*(1), 11.

38. Prasad, V., Fojo, T., & Brada, M. (2016). Precision oncology: origins, optimism, and potential. *The Lancet Oncology*, *17*(2), e81-e86.

39. Bever, K. M., & Le, D. T. (2017). An expanding role for immunotherapy in colorectal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *15*(3), 401-410.

40. Redondo P, Marquina M, Pretel M, Aguado L, Iglesias ME., (2019). Methyl-ALA–Induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to mohs micrographi.

41. Soukos NS, Goodson JM. (2000). Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol* 2011; 55: 143–166.

Bölüm 52

ÜLKEMİZDE PEDİATRİK POPÜLASYONDA KURAMA TEMELLENDİRİLEREK YAPILAN LİSANSÜSTÜ TEZLERİNİN İNCELENMESİ: TEZLERİN SİSTEMATİK ANALİZİ

Fatma Dilek TURAN[1]

1 Arş. Gör. Dr. Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Aksaray/TÜRKİYE, Fatmadilek_32@hotmail.com

GİRİŞ

Hemşirelik bilgisinin gelişiminde kuramın önemi, 1965 yılında Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) teori gelişimini mesleğin gelişiminde birincil faktör olarak ilan ettiğinde resmileşmiştir. 1970'lere doğru hemşirelik kuramları yazılı olarak basılmaya başlanmış ve bu soyut teoriler hemşirelik müfredatının teorik temellerini oluşturmuştur (Lasiuk ve Ferguson, 2005; Şahin ve ark., 2020).

Araştırmalar kuramlarla çerçevelenirken, kuramlar ise araştırma sorularının ya da hipotezlerin var olmasına, açığa çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Kuramlar; belirli kavramları bütüncül bir algoritma içinde görme ve bu kavramları soru ve hipotezler ışığında çeşitli araştırma desenlerinde test edebilmeyi sağlayan evrensel tematik yapılardır. Bahsedildiği üzere bilinen birçok kuramda da temel kavramlar dil ve uygulama birliği içinde kapsayıcı bir çerçevede ele alınmıştır. Bu da kurama temellendirilen durumlarda yapılan girişimlerin kanıt düzeylerini artırmakta ve sonuçları bilime dayalı olarak ifade etmeyi kolaylaştırmaktadır.

Kuramlarda farklı kavramlar ayrı ayrı ve kuramcıya özgü sistematikler içinde ele alınmıştır. Örneğin Orem öz bakımı; "bireylerin yaşam, sağlık ve iyilik hallerini sürdürebilmek için öz-aktivitelerini sürdürmeleri" olarak tanımlamıştır (Orem, 2001). Orem kuramını; temel insan gereksinimlerine dayalı bir öz-bakım (kişisel bakım) kavramı ile açıklamaktadır (Tomey ve Alligood 1998; Fawcett, 2005; Başoğul ve Buldukoğlu, 2020). Roy Adaptasyon Kuramı'nda ise; kuramını; insan, çevre, sağlık ve hemşirelik kavramları üzerine kurmuş ve bu kavramları detaylandırmıştır. Roy, insanı "holistik, adaptif bir sistem" olarak tanımlamış, "holistik" kavramı insanın fikirlerini ve davranışlarının anlamını ilişkilendirmiştir (Sert ve ark., 2014). En çok bilinen iki kuramda da görüldüğü üzere kuramlar, kuramcıların sistematik çerçeve kavram algoritmalarıdır. Sistematik olması hem temellendirilen eğitimin kapsayıcı olmasını hem de değerlendirmenin etkili olmasını sağlarken sonuçların da kanıta dayalı değerlendirilmesine olanak tanır.

Hemşireler; bakım sürecinde kuramsal bilgiyi sistematik bir şekilde kullandığında, mesleki gücünü ve bakımın kalitesini arttırmakta ve bakımı kanıta dayalı açıklama olanağı sunmaktadır (Zuhur ve Özpancar, 2017). Profesyonel olarak hemşirelik mesleğinin ve eğitiminin gelişebilmesi için lisans ve lisansüstü eğitim kuram temelli olmalıdır. Yüksek lisans eğitiminde kuram temelli araştırmalar yapmalı, doktora eğitiminde kuramlar araştırma yoluyla denemeli, hemşireliğin bilimsel temelleri güçlendirilmelidir (Aydın ve Kabukcuoğlu, 2020). Lisansüstü hemşirelik eğitimi ise; bilginin üretilmesi, bilim insanı yetiştirilmesi ve bilimsel politikaların belirlenerek yürürlüğe konulmasında temel eğitim basamağıdır (Karadağ ve Özdemir, 2017; Bahar ve ark., 2020). Bu sayede hemşirelik girişimleri ka-

nıta dayandırılır ve kliniklerde hasta hayatına ve sağlık profesyonellerine yön verir. Dolayısıyla hemşirelik biliminin ilerlemesi ve yükseköğretimde kaliteli eğitim ve sahada kanıt düzeyi yüksek girişimlerde bulunma açısından kuramlardan yararlanmanın ve lisansüstü eğitimde kurama temellendirilmiş çalışmalar yapmanın önemi oldukça büyüktür.

AMAÇ

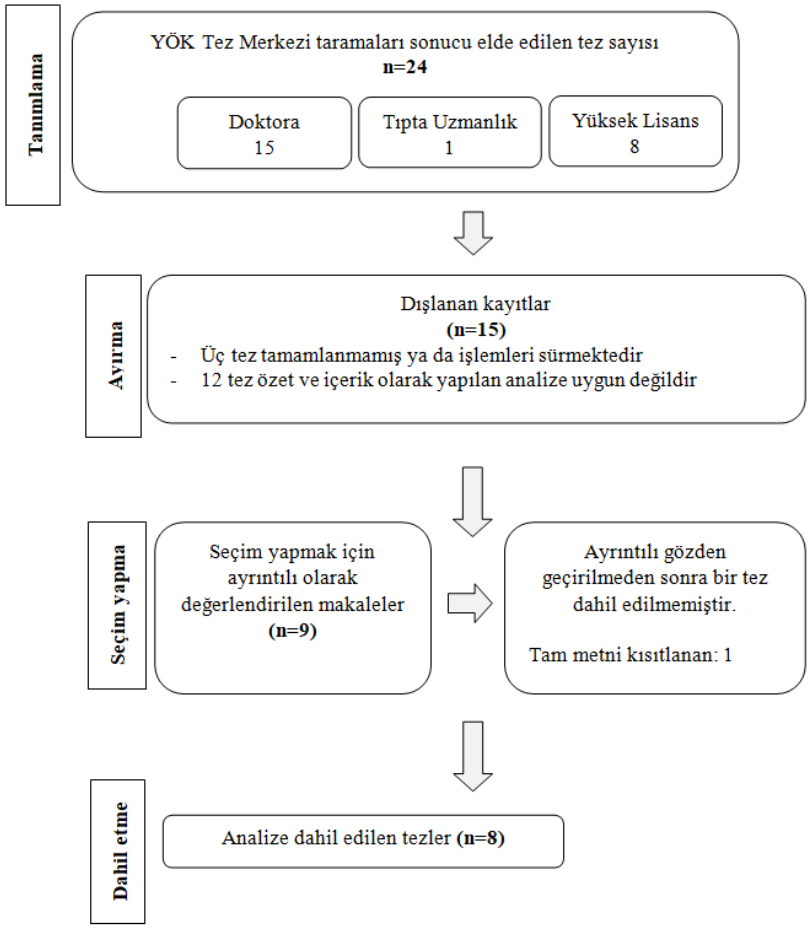
Ülkemizde pediatrik popülasyonda kurama temellendirilerek yapılan lisansüstü tezlerinin retrospektif olarak incelenmesi ve sonuçları doğrultusunda literatüre ışık tutulması amacı ile tanımlayıcı çalışma planlanmıştır.

YÖNTEM

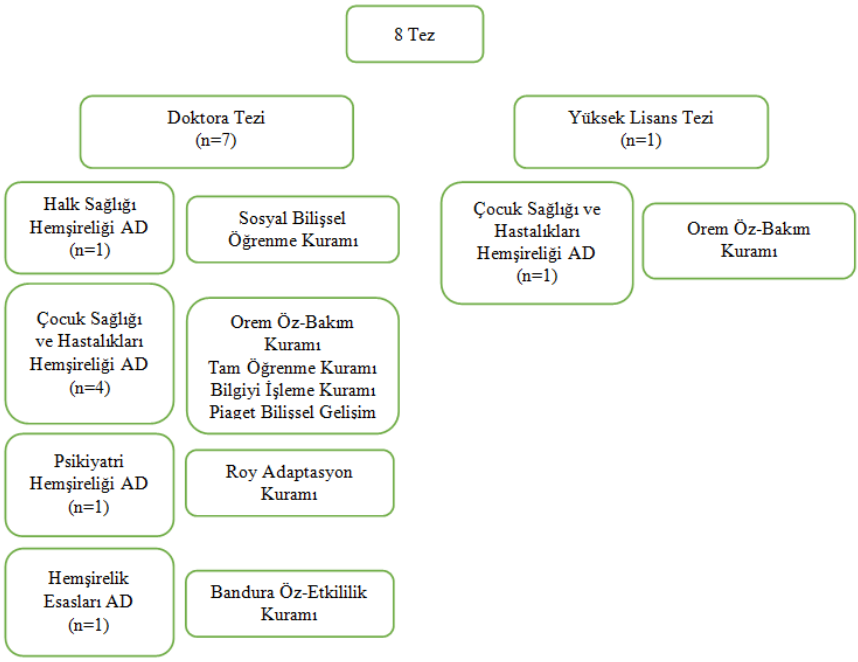
Tarama, 15 Temmuz- 20 Eylül 2020 tarihleri arasında, yıl sınırlaması olmaksızın, Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Ulusal Tez Merkezi'nden, retrospektif olarak "hemşire", "çocuk" ve "kuram" terimleri ile gerçekleştirilmiş, böylelikle ülkemizde pediatrik popülasyonda kurama temellendirilerek yapılmış tüm tezlere ulaşılarak, gruplanması ve analizinin yapılması hedeflenmiştir.

BULGULAR

Taramalarla YÖK Tez Merkezi'nden 24 teze ulaşılmıştır. Merkezde taranan tezlerden üçü henüz tamamlanmamış ya da tamamlanma işlemi devam etmekte şeklinde görülmektedir. Sistematik analize dahil etme kriterlerine uygun olmayan 11 tez olduğu belirlenmiştir. Yazarlar tarafından tam metinleri kısıtlanan iki tez bulunmaktadır. Sekiz tez; yıllarına, türlerine, anabilim dallarına ve temellendirilen kuramlara göre olmak üzere dört şekilde gruplandırılmıştır.



Şekil 1: *Dahil Edilen Tezlerin PRISMA Akış Şeması (Prisma-P 2015)*



Şekil 2. *Tezlerin Türlere, Anabilim Dallarına ve Temellendirilen Kuramlara Göre Dağılımı*

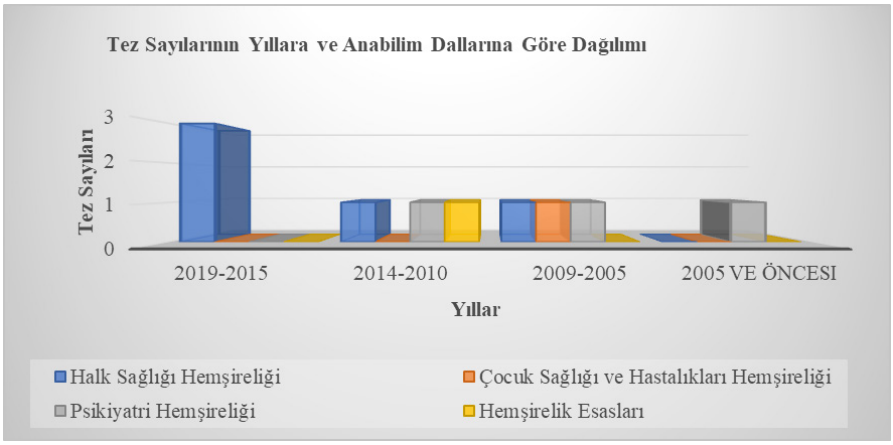
Tablo 1. *Tezlerin Yıl, Tür ve Anabilim Dallarına Göre Dağılımı*

Anabilim Dalı (AD)	AD. (n,%)	Tez Türüne Göre Dağılım		Yıllara Göre Dağılım							
		Doktora (n,%)	Yüksek Lisans (n,%)	2019-2015 (n,%)		2014-2010 (n,%)		2009-2005 (n,%)		2005 ve öncesi (n,%)	
				DR	YL	DR	YL	DR	YL	DR	YL
Halk Sağlığı Hemşireliği	1 (%12.5)	1 (%12.5)	- (%0.0)	1	-	-	-	-	-	-	-
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	5 (%62.5)	4 (%50.0)	1 (%12.5)	1	-	3	-	-	-	-	1
Psikiyatri Hemşireliği	1 (%12.5)	1 (%12.5)	- (%0.0)	-	-	1	-	-	-	-	-
Hemşirelik Esasları	1 (%12.5)	1 (%12.5)	- (%0.0)	-	-	-	-	1	-	-	-
TOPLAM	8 (%100)	7 (%87.5)	1 (%12.5)	2 (%25.0)		4 (%50.0)		1 (%12.5)		1 (%12.5)	

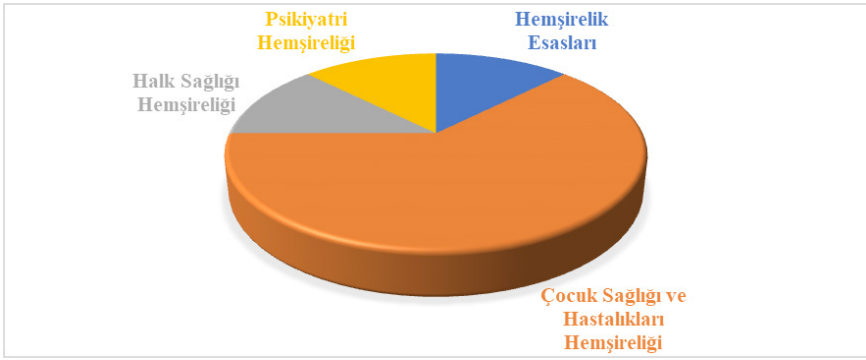
Pediatrik Populasyonda Kurama Temellendirilen Tezlerin Yıllara Göre Dağılımı

Yıllara göre dağılım incelendiğinde; ilk tezin 1999 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı'nda yapıldığı ve Orem Öz-Bakım Kuramı'na temellendirildiği, yıllar ilerledikçe yapılan tez sayısında artışın ve azalışın olduğu dolayısıyla bir dalgalanmanın yaşandığı belirlenmiştir (Tablo 1, Grafik 1, Grafik 2). Tezlerin yapıldığı yılların tez anabilim dallarına göre dağılımı grafiklerde detaylı olarak gösterilmiştir.

Grafik 1. *Tez Sayılarının Yıllara ve Anabilim Dallarına Göre Dağılımı*



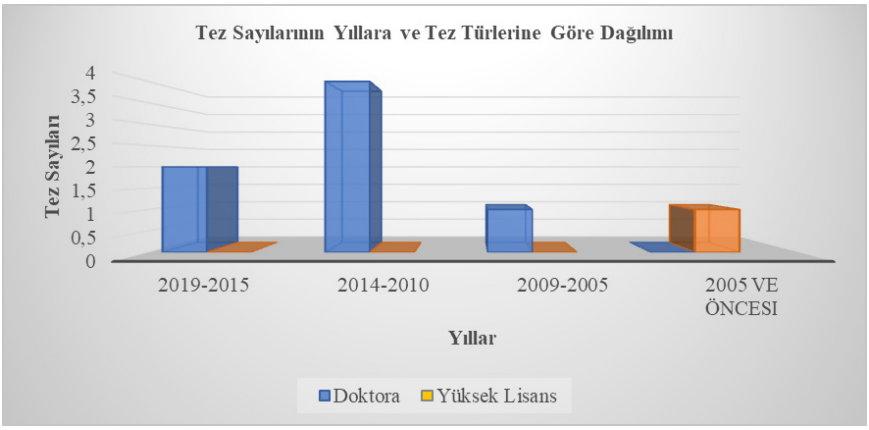
Grafik 2. *Tez Sayılarının Anabilim Dallarına Göre Dağılımı*



Pediatrik Populasyonda Kurama Temellendirilen Tezlerin Tez Türlerine Göre Dağılımı

Tez türlerine göre gruplandırıldığında ise yüksek lisans (%12.5) ve doktora (%87.5) şeklinde belirlenmiştir (Tablo 1, Grafik 3).

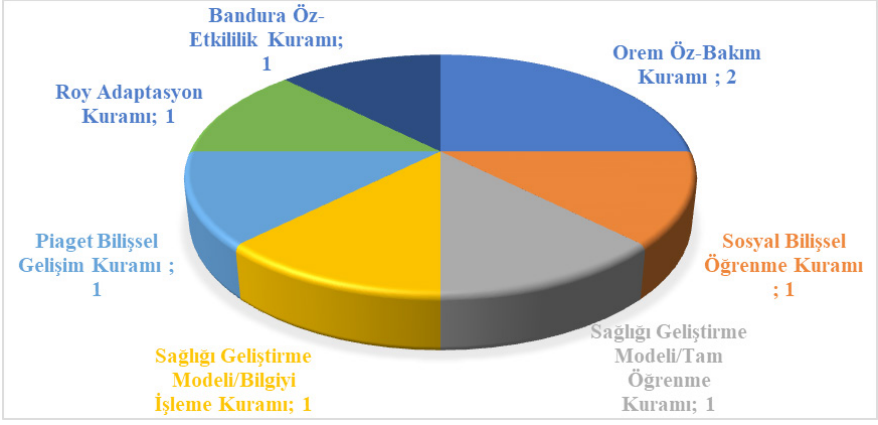
Grafik 3. Tez Sayılarının Yıllara ve Tez Türlerine Göre Dağılımı



Pediatrik Populasyonda Kurama Temellendirilen Tezlerin Temellendirilen Kuramlara Göre Dağılımı

Temellendirilen kuramlara göre gruplandırıldığında ise geniş bir yelpaze gözler önüne serilmektedir. Sosyal Bilişsel Öğrenme Kuramı (%12.5), Orem Öz-Bakım Kuramı (%25.0), Sağlığı Geliştirme Modeli/ Tam Öğrenme Kuramı (%12.5), Sağlığı Geliştirme Modeli/Bilgiyi İşleme Kuramı (%12.5), Piaget Bilişsel Gelişim Kuramı (%12.5), Roy Adaptasyon Kuramı (%12.5) ve Bandura Öz-Etkililik Kuramı (%12.5) şeklinde dağılım göstermektedir (Şekil 2, Grafik 4).

Grafik 4. *Tez Sayılarının Temellendirilen Kuramlara Göre Dağılımı*



Ülkemizde pediatrik popülasyonda yapılan lisansüstü tezlerinin en çok temellendirildiği kuramın Orem Öz-Bakım Kuramı olması, en çok hedeflenen durumun ise bilgiyi ve davranışı geliştirme olması oldukça dikkat çekicidir. Örneklem sayısı 32-238 arasındadır. Üç adet 2020 tezi tamamlanmamış ya da işlemleri devam etmekte görünürken; biri yüksek lisans diğeri doktora olmak üzere iki tezin tam metni yazarlar tarafından kısıtlanmıştır. Kısıtlanan

doktora tezi 2018 yılında tamamlanmış ve tezde Tip1 diyabet tanısı alan adölesanlara web tabanlı Watson İnsan Bakım Kuramına göre verilen eğitimin HbA1c, yaşam kalitesi ve depresyon düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 2. *Sistematik Analize Dahil Edilen Tezler*

TEZ ADI/ TEMELLENDİRİLDİĞİ KURAM	TEZ YILI	TEZ TÜRÜ	ANABİLİM DALI	DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER	KULLANILAN ÖLÇEKLER	SONUÇLAR
Sosyal bilişsel teoriye temellendirilmiş "Çocuğumu Güneşten Koruyorum" programının ebeveyn davranışlarına etkisi **(Sosyal Bilişsel Öğrenme Kuramı)** **(N=185)**	2019	Doktora	Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Ebeveynlerin ve Çocukların Güneşten Korunma Davranışları	✓ Deri Kanseri Risk Algısı ✓ Deri Kanseri ve Güneş Bilgi Ölçeği ✓ Ebeveyn Yetkinlik Ölçeği ✓ Ebeveyn Güneşten Koruma Ölçeği ✓ Ebeveynlerin Kendilerini ve Çocuklarını Güneşten Koruma Davranışları Soru Formu	✓ Çocuğumu Güneşten Koruyorum Programında yapılan girişim, eğitim ve eğitim + SMS gruplarının kontrol grubuna göre ebeveynlerin güneş koruyucu ürün kullanımı davranışlarını, güneşten kaçınma davranışlarını, kendilerini ve çocuklarını güneşten koruma davranışlarını arttırmıştır ($p<0.05$). ✓ Eğitim + hatırlatıcı SMS gönderilen gruptaki ebeveynlerde bu davranışların daha yüksek oranda arttığı görülmüştür ($p<0.05$). ✓ Sadece güneş koruyucu ürün kullanımı ile ilgili beklentilerdeki artış anlamlı ulunmamıştır ($p>0.05$)
Gastrostomisi olan çocukların ebeveynlerine verilen Orem'in Öz-Bakım Kuramı'na dayalı eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi **(Orem Öz-Bakım Kuramı)** **(N=78)**	2016	Doktora	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Ebeveynlerin gastrostomi ile beslenmeye ilişkin memnuniyeti ✓ Ebeveynlerin yaşam kalitesi ✓ Ebeveynlerin bakım verme yükü ✓ Ebeveynlerin durumluk-sürekli kaygısı ✓ Çocukların gastrostomi ile ilişkili komplikasyonları	✓ Çocuk ve Ebeveyn Veri Toplama Formu ✓ Gastrostomi ile ilişkili komplikasyon kontrol listesi ✓ Gastrostomi İle Beslenme Memnuniyet Ölçeği ✓ Bakım Verme Yükü Ölçeği ✓ Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği ✓ Yaşam Kalitesi Ölçeği ✓ Beceri Kontrol Listesi	✓ Ebeveyn bakım yükleri azalmış ($p<0.001$), ebeveynlerin eğitim sonrası üçüncü aydaki memnuniyetleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış ($p<0.001$), eğitimler sonra ebeveyn durumluluk ve süreklilik kaygıları ise anlamlı ölçüde düşmüştür ($p<0.001$). ✓ Eğitim sonrası Yaşam Kalitesi Ölçeği fiziksel fonksiyonellik ($p=0.278$) ve ağrı ($p=0.071$) alt boyutları hariç diğer alt boyutların puan ortalamaları artmıştır. ✓ Komplikasyon olarak Türkiye'de birinci ay sonunda "tüpün yerinden çıkması" (n=17), üçüncü ay sonunda "hipergranülasyon dokusu" (n=4) gastrostomili çocuklarda en fazla görülen komplikasyon iken Amerika'daki örneklemde de en fazla görülen komplikasyon "tüpün yerinden çıkması"dır.

Tip 1 diyabet yönetiminde sağlığı geliştirme modeli ve tam öğrenme kuramına dayalı eğitimin etkisi (Sağlığı Geliştirme Modeli ve Tam Öğrenme Kuramı) (N=36)	2012	Doktora	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Ergenlerin diyabet yönetim becerileri ✓ Ergenlerin öz yeterlilik düzeyleri ✓ Bu becerilerin sorumluluğunu alma düzeyleri ✓ Ergenlerin HbA1c düzeyleri ✓ Eğitim sonrası ergenlerin diyabet bilgi düzeyleri	✓ Diyabetli Ergeni Tanılama Formu ✓ Metabolik Kontrol Ölçüm Formu ✓ Ünite İzlem Testleri ✓ Tip 1 Diyabet Değerlendirme Formu ✓ Diyabet Davranış Değerlendirme Ölçeği ✓ Genelleştirilmiş Öz Yeterlilik Ölçeği	✓ Eğitim sonrasında ergenlerin diyabet yönetim becerileri ($p=0.000$) ile öz yeterlilik düzeyleri ($p=0.002$) gelişmiş ancak becerilerin sorumluluğunu alma düzeylerinde değişiklik olmamıştır ($p=0.958$). ✓ Eğitim sonrası 3. ayda ergenlerin HbA1c düzeyleri düşüş göstermiş ancak %7,5'in altında olmamıştır ($p=0.035$). ✓ Eğitim ile ergenlerin diyabete ilişkin bilgi düzeyleri yükselmiştir ($p=0.000$).
Ergenlerde sağlığı geliştirme modeli ve bilgi işlem kuramına temellendirilen hemşirelik girişiminin ağız diş sağlığı davranışına etkisi (Sağlığı Geliştirme Modeli ve Bilgi İşlem Kuramı) **(N=80)**	2011	Doktora	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Ebeveynlerin gastrostomi ile beslenmeye ilişkin memnuniyeti ✓ Ebeveynlerin yaşam kalitesi ✓ Ebeveynlerin bakım verme yükü ✓ Ebeveynlerin durumluk-sürekli kaygısı ✓ Çocukların gastrostomi ile ilişkili komplikasyonları	✓ Bireysel Bilgi Formu ✓ Çok Boyutlu Ağız Diş Sağlığı Kontrol Odağı Ölçeği ✓ Ağız Diş Sağlığı Davranış Formu ✓ Ağız Diş Muayene Formu	✓ Hemşirelik eğitimleri sonrasında deney grubunun içsel kontrol odağı algısı ve ağız diş sağlığı davranışı kontrol grubuna göre yükselmiştir ($p<0.05$). ✓ Kontrol grubuna kıyasla fluoridli gargara kullanma ve besin tükettikten sonra ağız diş temizleme dışında eğitim sonrası ve 3 ay sonrası değerlendirmede anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). ✓ Hemşirelik girişimleriyle çocukların içsel kontrol odağı algısı ve ağız diş sağlığı davranışları arasında doğru orantılı zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. ✓ Girişimler sonucunda deney grubunda ikinci ağız muayenesinde çürük dişin azaldığı, dolgulu dişin arttığı belirlenmiştir.
Okul öncesi çocuklara verilen beslenme eğitiminin çocuklarin beslenme bilgisine, davranişlarina ve antropometrik ölçümlerine etkisi (Piaget Bilişsel Gelişim Kuramı) (N=238)	2010	Doktora	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Çocukların beslenme hakkındaki bilgi düzeyleri ve besin tüketim sıklıkları ✓ Antropometrik ölçümleri	✓ Kişisel Bilgi Formu ✓ Çocuklar İçin Beslenme Bilgi Formu ✓ Besin Tüketim Sıklığı Anketi ✓ Antropometrik Ölçümler	✓ Çocukların beslenme bilgi puanları artmış ve besin tüketim sıklıklarında kontrol grubuna göre olumlu gelişmeler olmuştur ($p<0.05$). ✓ Eğitimden sonra deney grubundaki çocukların süt ve ürünleri, yeşil yapraklı sebze, köksü sebze, beyaz et, balık ve meyve tüketimlerinde artış; şeker ve hazır meyve suyu tüketimlerinde azalma olmuştur ($p<0.05$). ✓ Antropometrik ölçümler açısından eğitimden sonra deney ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ✓ Okul öncesi çocuklara yönelik hazırlanan eğitimlerde Piaget'ni Bilişsel Gelişim Kuramının etkin ve yaygın olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışan ergenlerin öfke yönetiminde Roy Adaptasyon Kuramı temelli hemşirelik yaklaşımının etkisi (Roy Adaptasyon Kuramı) (N=60)	2010	Doktora	Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Ebeveynlerin öfke tarzları ve semptomları	✓ Bilgi Formu ✓ Sürekli Öfke ve Öfke Tarz Ölçeği ✓ Çok Boyutlu Öfke Ölçeği ✓ Kısa Semptom Envanteri	✓ Uygulanan hemşirelik yaklaşımı sonucu ön test-son test ölçümleri arasında tüm ölçeklerde deney ve kontrol grupları arasında deney grubu lehine anlamlı bir fark bulunduğu görülmüştür ($p<0.05$). ✓ Ayrıca deney grubunun ön-son test puanları arasındaki fark da son-test lehine anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). ✓ Tarama çalışması sonucunda, öfke ile ruhsal belirtiler arasında pozitif ve anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). ✓ RAM temelli hemşirelik yaklaşımının öfke yönetimi sağlanmada etkili olduğunu gösterilmiştir ($p<0.05$).
İdrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde istendik davranış geliştirmeye yönelik fenomenolojik yaklaşımın ve bireysel danışmanlığın etkisi (Bandura Öz-Etkililik Kuramı) (N=32)	2009	Doktora	Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı	✓ İdrar Yapma Davranışları ✓ Tuvalet Hijyen Davranışları ✓ İdrar Analizleri	✓ Tanıtım Formu ✓ İdrar Yapma Alışkanlığı, Hijyenik Uygulama Formu ✓ İYE Belirti Bulgu Formu ✓ Okul Tuvalet Olanaklarını Algılama Formu ✓ Öğrencilerin Okul Tuvaletlerinde Görmek İstedikleri İyilestirmeler Formu ✓ İdrar Analiz Sonuçları İzlem Formu ✓ Bireysel Danışmanlık Formu	✓ Eğitimden ve danışmanlıktan üç ay sonra iki grubun tuvalet hijyeni puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve bireysel danışmanlık grubunun ortalama tuvalet hijyeni puanının, eğitim grubunun puan ortalamasından daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). ✓ Bireysel danışmanlık grubunun büyük kısmının (%68,75) enfeksiyon belirtileri azalmış, birinci ve üçüncü ayda her iki grubun hiçbirinde enfeksiyon gelişmemiş, ikinci ayda ise bireysel danışmanlık grubunun %6,25'inde enfeksiyon geliştiği görülmüştür. ✓ Sonuç olarak risk grubunda yer alan öğrencilere enfeksiyonu önlemeye yönelik olan bireysel danışmanlık ve grup eğitimi arasında fark olmadığı tespit edilmiştir ($p\geq0.05$).
Tip 1 diabetik adölesanlarda öz-bakım gücü ile hastalık yöntemi arasındaki ilişki (Orem Öz-Bakım Kuramı) (N=100)	1999	Yüksek Lisans	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı	✓ Çocukların hastalık Yönetimi ✓ Çocukların Öz-Bakım Gücü	✓ Tanıtıcı Bilgiler Anketi ✓ Hastalık Yönetimi Formu ✓ Öz-Bakım Gücü Ölçeği	✓ Araştırmaya katılan adölesanların hastalık yönetimleri ile insülin tedavisi, diyet planının izlenmesi, bireysel izleme, egzersiz ve eğitim düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). ✓ Adölesanların öz-bakım güçleri ile insülin tedavisi, diyet planının izlenmesi ve eğitim durumları arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ($p<0.05$), fakat öz-bakım güçleri ile bireysel izleme ve egzersiz durumları arasındaki ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p\geq0.05$).

TARTIŞMA

Yapılan tez analizinde ülkemizde pediatrik popülasyonda kurama temellendirilerek yapılan lisansüstü tezlere yer verilmiştir. Analize dahil edilen tezlerin %62.5'inin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı'nda olup %37.5'inin diğer hemşirelik anabilim dallarında olması, kurama temelli pediatrik populasyon ile çalışılmasına karşın çocuk sağlığı dışında farklı anabilim dallarının da ilgilendiğini ve multidisipliner bir yaklaşım olması bakımından bu durumun oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Multidisipliner ve transdisipliner bir yaklaşım olarak halk sağlığı, ruh sağlığı ve hemşirelik esasları alanlarının pediatrik populasyona girişimlerde bulunması, önemli ve istendik bilgi ve davranışların kazandırılması hedefinde değerlendirildiğinde de büyük bir adımdır.

Yıllara göre dağılım incelendiğinde dikkat çeken durum ise çalışmaların %75'inin son 10 yıl içinde yapılmış ancak %50'sinin 2014-2010 yılları arasında yapılmış olmasıdır. Bu durum pediatrik populasyonda kurama temellendirilerek yapılan tezlerin yıllar ilerledikçe giderek artıp azalmadığını, belli yıllarda dalgalanmalar gösterdiğini açıklamaktadır.

Tezlerin temellendirildiği kuramlar değerlendirildiğinde ise Orem Öz-Bakım Kuramı'nın fazla kullanılması ve kullanılan diğer kuramların da öğrenmeye ve bakımı geliştirmeye yönelik olması, tezlerde asıl hedeflenen durumun bilgi ve davranış geliştirme olduğunun apaçık göstergesidir. Tezlerde tezin amacına ve hipotezlerine en uygun, çalışmanın ruhunu tamamlayan kuramlar seçilmiştir. Genellikle tezler deneysel çalışma deseninde tasarlanmış, amaca yönelik eğitimler verilmiş ve bu eğitimler kuramlar ile çerçevelenmiştir. Dahil edilen tezlerin %87.5'inin doktora tezlerinden oluşmasının başlıca sebebinin bu durum olduğu düşünülmektedir.

Tamamlanmamış ya da işlemleri devam etmekte görünen üç adet 2020 tezinin referans numaralarının verilerek erişime açılması ve tam metni kısıtlı olan doktora tezinin kısıtlılığının kaldırılması ile yararlanılan kuramların çeşitliliğinin artacağı görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye'de pediatrik populasyonda kurama temellendirilerek yapılan lisansüstü tezlerde, kuram ile çerçevelenen eğitimlerin bilgiyi ve davranışları geliştirmede büyük ölçüde etkili olduğu ve herhangi bir zararının olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla pediatrik populasyondan yola çıkılarak tüm yaş gruplarında yapılan çalışmalarda kurama temellendirilen eğitimlerin, çerçevesi net çizilmiş eğitimler olarak dil ve uygulama birliğine ciddi katkı sağladığı görülmekte ve eğitici rolün oldukça önemli olduğu

hemşirelik mesleğinde bakımında fark yaratan bir yöntem haline gelmesi önerilmektedir. Pediatrik populasyonda kurama temellendirilerek yapılan tezlerin anabilim dalları, özellikleri ve sonuçlarının ortaya konulduğu bu sistematik analizin tüm anabilim dallarında ve yaş gruplarında yapılacak yeni hemşirelik tezlerine, araştırmalarına ve multidisipliner araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Aydın, R., Kabukcuoğlu, K. (2020). Hemşirelik araştırmalarında kuram kullanımının önemi ve süreci. Journal of Human Sciences, 17(1), 389-403.

Bahar, Z., Aydoğdu, N.G., Açıl, D., Cengiz, B., Çaloğlu, A., Gürkan, K.P. (2020). Türkiye'de Halk Sağlığı Hemşireliği Alanında Yapılan Doktora Tezlerinin Değerlendirilmesi; Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 2(1): 26- 38.

Başkale, H. (2010). Okul öncesi çocuklara verilen beslenme eğitiminin çocukların beslenme bilgisine, davranışlarına ve antropometrik ölçümlerine etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.

Başoğul, C., Buldukoğlu, K. (2020). Psikiyatrik Bakımda Orem'in "Öz Bakım Eksikliği Kuramı" nın Kullanımı: Olgu Sunumu. ACU Sağlık Bilimleri Dergisi; 11(4):724-732.

Birgili, F. (2009). İdrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde istendik davranış geliştirmeye yönelik fenomenolojik yaklaşımın ve bireysel danışmanlığın etkisi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.

Bozkurt, S. (2010). Çalışan ergenlerin öfke yönetiminde roy adaptasyon kuramı temelli hemşirelik yaklaşımının etkisi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.

Çövener, Ç. (2012). Tip 1 diyabet yönetiminde sağlığı geliştirme modeli ve tam öğrenme kuramına dayalı eğitimin etkisi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.

Fawcett, J. (2005). Contemporary Nursing Knowledge Analysis and Evaluation of Nursing Models and Theories, 2nd ed. Philadelphia: F. A. Davis Company.

Karadağ, N., Özdemir, S. (2017). Türkiye'de doktora eğitimi sürecine ilişkin öğretim üyelerinin ve doktora öğrencilerinin görüşleri. Yükseköğretim ve Bilim Dergisi, 7(2), 267-281.

Kökcü, A. (1999). Tip 1 diabetik adölesanlarda öz-bakım gücü ile hastalık yöntemi arasındaki ilişki. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Lasiuk, G.C., Ferguson, L.M. (2005). From practice to midrange theory and back again beck's theory of postpartum depression. ANS Advance Nursing Science; 28(2):127-36.

Orem, D.E. (2001). Nursing: Concepts of Practice, 6th ed. St. Louis: Mosby Year Books.

Prisma-P (Preferred Reportıng Items For Systematic Review And Meta-Analysis Protocols) Prisma-P 2015 Checklist: Recommended items to address in a systematic review protocol. (2015). http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf.

Sert, E., Erkal, Y., Oran, N.T. (2014). Ebelikte Roy Adaptasyon Modeli'nin Antenatal Değerlendirmede Kullanımı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *3*(4), 1147-1160.

Suluhan, D. (2016). Gastrostomisi olan çocukların ebeveynlerine verilen orem'in öz bakım kuramına dayalı eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara.

Sümen, A. (2019). Sosyal bilişsel teoriye temellendirilmiş 'çocuğumu güneşten koruyorum' programının ebeveyn davranışlarına etkisi. Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Antalya.

Şahin, G., Buldak, C. İ., Kaya, V., Güvenç, G., İyigün, E. (2020). Türkiye'de Hemşirelikte Model Kullanılarak Yapılan Lisansüstü Tezlerin İncelenmesi: Sistematik Derleme. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi;17(2):170-179.

Tomey, M.A., Alligood, R.M. (1998). Nursing Theorists and Their Work, 4th ed. USA: Mosby; p.175-193.

Top, F.D. (2011). Ergenlerde sağlığı geliştirme modeli ve bilgi işlem kuramına temellendirilen hemşirelik girişiminin ağız diş sağlığı davranışına etkisi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.

Zuhur, Ş., Özpancar, N. (2017). Türkiye'de kronik hastalık yönetiminde hemşirelik modellerinin kullanımı: Sistematik derleme. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi;19(2):57-74.

Bölüm 53

MİYOFASİYAL AĞRIYA YAKLAŞIM VE TEDAVİDE TRENDLER

Demet AYGÜN[1]

1 Nöroloji Uzman Dr Demet Aygün, İstanbul Atlas Üniversitesi

Miyofasiyal sistem, kas ve bağ dokusundan oluşup, sinir damar yapılarının kastaki uzanımını ve kasın kemik üzerindeki yerleşimini sağlayarak, hareket etmeye katkıda bulunur. Fasya, içeriğindeki kasları birbirine bağlı bir ağa entegre eder. Miyofasiyal sistemde farklı dokuların uyum içinde çalışması gerekir. Bu sistem içindeki yapılarda çeşitli nedenlerle oluşan fonksiyon bozuklukları ağrıya neden olabilir. Miyofasiyal ağrılar birçok organik kökenli ağrıyı taklit edebilir. Miyofasiyal ağrıya neden olan kas ve kas gruplarında ağrılı nokta ve bandlar vücuttaki tüm kaslarda bulunabilir. Miyofasiyal odaklar ve ağrının yayıldığı bölge farklı olabileceğinden ve bu ağrılar için hematolojik ve radyolojik yöntemlerle pozitif bir bulgu elde edilemediğinden dolayı tanı gecikebilir. Miyofasiyal ağrıya yaklaşımda temel ilke esas olarak hastanın ağrı yayılım alanında bulunabilecek organik patolojileri araştırmak ve organik patoloji yok ise miyofasiyal odakları tespit etmek ve tedavi etmek olmalıdır. Bu bölümde, bilimsel güncellemeler ışığında miyofasiyal ağrının genel özelliklerinden, tanısından ve tedavi seçeneklerinden bahsedilecektir.

MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMU

Miyofasiyal ağrı, ilk olarak 1600 yılında Guillaume de Baillou tarafından tanımlanmış olup, 1816'da Balfour tarafından bu ağrının kas dokusundaki kalınlaşmalar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(Shah JP et al., 2015). 1843'te Froriep, ağrıların bağ dokusundaki tetik nokta birikimlerinden kaynaklandığını, 1904'te ise Gowers, tetik noktalarının ağrılı nodüllere sebep olan iltihaplı bağ dokusu birikimleri olduğunu belirtmiştir. 1919'da Schade, tetik noktalarının sert dokusunu tanımlamak için "miyojelozlar" terimini kullanmış, 1900'lerin ortalarında, tetik noktalarının miyofasiyal ağrı olan hastalarda, uyarıldığında ağrıya neden olan ağrılı alanlar olduğu bildirilmiştir(Shah JP et al.,2015).

Janet Travell bu çalışmalardan ilham alarak Rinzler ile birlikte "miyofasiyal tetik noktaları" terimini ortaya atmıştır. Miyofasiyal ağrı sendromu ise ilk kez Travel tarafından tanımlanmış, bir kas veya kas grubunun fasyasındaki tetkik noktadan (trigger point) kaynaklan bölgesel bir ağrı sendromudur(Travell J&Simons D.,1952, Donnelly J. Travell,J 2019). Fibrozit, miyofibrozit, miyozit gibi çok farklı isme sahip birçok yayında yer alan bu klinik tablo, Uluslararası Ağrı Derneği sınıflandırma grubu tarafından miyofasiyal ağrı sendromu olarak adlandırılmış ve bir veya birkaç kas grubunda basınç ve harekete duyarlı tetkik noktaların varlığı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır(Rha DW et al.,2011).

Etyopatogenez

Tetik noktalardan kalkan uyarılar merkezi sinir sistemini sürekli uyararak, lokal ve/veya yansıyan ağrı ile ek fenomenleri ortaya çıkarabilir. Yansıyan ağrı, tetik nokta uyarıldığında dermatomal veya segmental

uyum olmaksızın ağrının farklı bir alanda hissedilmesinden dolayıdır. Bu olay, bir silahın tetiği çekildiğinde etkisinin hedef alanda ortaya çıkmasına benzetilerek, tetik nokta ile ağrının hissedildiği hedef alanın farklı yerler olduğunu vurgulamaktadır.

Miyofasiyal ağrının etyolojisi düşünüldüğünde, miyofasiyal kompartmanın kan ve lenf dolaşımını sağlayan ve afferent ve efferent sinirlerin bulunduğu yapılardan oluştuğu göz önünde bulundurularak vasküler yapı, sinir, kan ve lenf dolaşımı ile ilgili fonksiyon bozuklukları gibi nedenler ağrı kaynağı olabilir. Etyolojisi hakkında çok kesin bilgi olmamakla birlikte tetik noktalarının oluşumu, aktif hale gelmesi ve ağrı nedenleri hakkında çeşitli görüşler şöyle özetlenebilir;

Kas sistemindeki mikrotravmalar oksidatif metabolizmayı artırıp hücresel enerji rezervlerinin (ATP) hızlı tükenmesine neden olabilir. Bu mekano- metabolik değişiklikler özellikle kas liflerinde (postural kas) ise nosiseptif hissi artırır. Tip III ve IV afferentlerin uyarımı kaslardan nosiseptif mesajlar göndererek kaslardaki sertliğin artmasına neden olur. Bu sabit periferik uyarım, medüller internöronların tepkisini değiştirebilir. Birinci aşamada ağrıya periferik bir duyarlılık ve ikinci zamansal aşamada merkezi duyarlılaşma yaratabilir(Fricton J.2016).

Tetik noktalarının varlığı, kas liflerinin sinaptik plakasının değişmesinden kaynaklanabilir. Asetilkolinkonsantrasyonundaki artış, bunun sonucunda motor son plakadan kontrolsüz salınım, kas liflerinin sürekli kasılmasına neden olur. Bu sürekli kasılma ATP dokusunu tüketir ve proinflamatuar maddelerin salınmasına ve tetik noktaların oluşumuna neden olur(Fricton J. 2016).

Sürekli değişen bir mekano - metabolik ortam varlığında, miyofasiyal sistemi oluşturan bağ dokusundaki fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek çevre dokunun kısalmasına ve tonusun artmasına katkıda neden olur. Fasya içinde bulunan reseptörler, nosiseptörlere dönüşerek mekanik uyaranlara duyarlı hale gelerek allodini veya mekanik hiperaljeziye neden olabilir(Bordoni et al, 2018 &Bordoni B, Marelli F., 2016).

Hiyaluronan, hücre dışı matrikste bulunan glikozaminoglikan polimerinin bir bileşendir. Mekano-metabolik ortamda hiyaluronanı etkileyen herhangi bir değişiklik, daha viskoz bir hücre dışı matris oluşumuna yol açarak, fasyanın katmanlar arasında kaymakta zorlanmasına ve kas kasılmasının zorlaşmasına neden olur(Stecco A.et al. 2013). En viskoz bölgedeki fasyanın sinir uçları gerilerek sürekli aktif hale gelir ve tetik noktası oluşturur(Stecco C. Et al 2011).

Kan akışında bir değişiklik (sistolik dalga hızında bir artış ve artan çıkış direncine bağlı olarak diyastolik hızda bir azalma) miyofasiyal ağrıya neden olabilir. Akış hızındaki değişiklik, kas kılcal damarlarının morfo-

lojisinde ve işlevinde bir değişikliğe neden olarak küçük aktif hareketler sırasında iskemiye yol açar. Bu, miyofasiyal ağrıya katkıda bulunan tip IV sinir uçlarını aktive eder.

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde miyofasiyal ağrı sendromunun prevalansı yaklaşık 9 milyondur ve Kanada'da aynı oranda hasta bulunduğu tahmin edilmektedir(Bourgaize S et al.2018). Ülkemizdeki ise görülme oranı üzerindeki epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir(Fricton J, 2016).

Çalışmalarda kas-iskelet sistemi şikayeti ile başvuran hastaların yaklaşık %30-50'sinde miyofasiyal ağrı sendromu bulunduğu bildirilmiştir(Aydın R et al.2000, Borg J& Simon DG,2002).

Çalışmalarda her iki cinste hemen hemen eşit oranda görüldüğünden söz edilse de, Friction'un çalışmasında %62, Hong'un çalışmasında %72, Graff-Redford'un çalışmasında %75 ve Cummings'in çalışmasında %80 oranda kadınlarda görüldüğünden bahsedilmektedir(Graff SB et al, 1989, Roth RS etal, 1998, Fricton et al 1985, HongCZ&Hsueh TC, 1996, CummingsTM, 2001, Fishbain DA et al,1989)

Klinik Özellikler

Miyofasiyal ağrı sendromlu hastaların ağrı yakınmaları, hafif acıma hissinden, şiddetli zonklama, sızlama ve yanmaya kadar şiddeti ve niteliği bakımından değişebilir. Ağrı sürekli veya periyodik olabilir. Ağrılı alanın genişliği, mevcut aktif tetik noktalarının sayısına ve hassasiyetine bağlı olarak değişir. Bazen hastalar ağrı bölgesini bulmakta güçlük çekecek kadar geniş ve yaygın alanı tarif ederler. Ağrının yanı sıra kaslarda gerginlik/acıma hissi, hareket kısıtlılığı ve genel yorgunluk yakınması vardır. Ağrı şikayetleri baş ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı gibi farklı formlarda ön plana çıkabilmektedir(Shah JP et al, 2015, Yi X at al, 2005).

Baş-boyun bölgesindeki tetik noktalar gerilim tipi baş ağrısı, kulak çınlaması, temporomandibular eklem ağrısı, göz semptomları ve tortikollise neden olabilir(Camparis CM et al, 2002)

Ağrı farklı şekil ve yoğunlukta olabileceğinden, bazen kalp krizi, renal kolik veya kırık ağrısı ile karıştırılır. Tarif edilen ağrılar segmental ve dermatomal yayılıma uygun olmadığından ve bazen çok şiddetli olarak bir visseral ağrıyı taklit edebileceğinden hem hastayı hem de hekimi yanıltabilir.

Tetik noktalar; kaslarda ve bağ dokularında, gergin bandı içinde bulunan, kompresyonla ağrılı, palpasyon sırasında lokal seyirme yanıtı oluşturan yaklaşık 2-5 mm çapında, aşırı duyarlı alanlardır(Aydın R et al 2000, Borg J& Simon DG, 2002, Myburgh C et al, 2008).

Vücuttaki herhangi bir kasta ortaya çıkabilir, en yaygın olarak servikal ve lomber bölge kaslarında görülür(Bal S& Çeliker R 2002).

En sık rastlanan tetik noktaları; trapezius, posterior servikal, quadratus lumborum, semitendinosus, semimembranosus, biseps femoris, gastroknemius, soleus kaslarında görülür.

Aktif veya latent tipte olabilir. Aktif tetik noktaları, spontan ağrı nedenleridir ve hastayı hekime götürür. Latent tetik noktalar çok daha yaygındır ve yıllarca sessiz ve asemptomatik kalabilir. Ancak bu noktaları aktif hale getirecek bir travma ile semptomatik hale gelebilir. Latent tetik noktalar ağrısız olduğu dönemlerde ilgili kas alanında gerginlik ve kas zafiyeti gibi yakınmalara neden olabilir(Irnich D, 2013).

Muayene sırasında hem aktif hem de latent tetik noktalar palpe edilebilir ve palpasyonu ağrılıdır. Miyofasiyal ağrı sendromu tanısında klinik olarak tetik noktaları önemli olmakla birlikte fibromiyalji sendromunda bulunan hassas noktalar (tender points) ile farkın bilinmesi gerekir(Quinter JK et al, 2015).

Tanı

Miyofasiyal ağrı sendromu tanısında sadece hastanın ağrı tanımladığı bölgenin muayenesi ile yetinilmemelidir. Şiddetli miyofasiyal ağrı, çeşitli viseral ve somatik ağrıyı taklit edebileceğinden, hastalar ilgili alana yansıyabilecek viseral patolojileri ekarte etmek için fizik muayene, nörolojik muayene ve incelemelerle birlikte değerlendirilmelidir. Yürüyüş anomalileri, vücut asimetrisi ve hareket kısıtlılığı görülebilir. Lokal muayene için pince palpasyon veya flat palpasyon yöntemi kullanılarak tetik nokta ve taut band aranabilir. Ayrıntılı alınmış bir öykü, fizik muayene ve lokal kas muayenesi ile miyofasiyal ağrı sendromu tanımlanabilir(Gerwin RD, 2013, Gerwin RD, 2014)

Tetik noktalarını görüntülemeye yönelik kullanılan çeşitli tetkikler mevcuttur(Stecco A et al, 2013).

Ultrasonografi: Ultrason genellikle kas kalınlığını ve çeşitli doku katmanlarını analiz etmek için kullanılır. Bir çalışmada, ultrasonografide miyofasiyal tetik noktalarının azalmış titreşim genliği ile fokal ve hipoekoik nodüller olarak göründüğü belirtilmiştir(Sikdar S et al, 2009, Do TP et al, 2018).

Mikro diyaliz: Bu yöntem, bradikinin, P maddesi, tümör nekroz faktörü-alfa, CGRP, interlökin 1 beta, serotonin, interlökin 6 ve 8 ve norepinefrin gibi tetik noktalarında inflamatuar aracıları ölçmek için kullanılır(Do TP et al, 2018).

Elektromiyografi: Bu, aktif ve gizli tetik noktaların elektriksel aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Genel olarak tetik noktaları,

normal kaslara kıyasla sinerjik kas kasılması ile artmış elektromiyografik aktiviteye sahiptir. Artmış yanıt, gecikmiş relaksasyon ve enduransta azalma gibi bulgular görülebilmektedir(Do TP et al, 2018, Couppe C et al 2001).

Kızılötesi termografi: Termografi vücut yüzeyinde ısı dağılımını inceleyen bir görüntüleme tekniğidir. Isı belirlenir ve görüntüye dönüşür. Böylece belirli bir vücut yüzeyinde ısı değişimleri görülebilir. Miyofasiyal ağrı sendromunda tetik nokta lokalizasyonunu belirlemek ve tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak için kullanılabilir. Tetik nokta üzerinde bulunan bölgeye "hot spot" veya sıcak nokta adı verilir. Bunlar disk şeklinde 5-10 cm çapında, vücudun karşı tarafı ile karşılaştırıldığında 0.5°-1.0°C daha yüksek ısıda olan noktalardır. Şu anda, çelişkili sonuçlar nedeniyle yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır(Do TP et al, 2018).

Manyetik rezonans elastografisi: Şu anda, düşük duyarlılığı nedeniyle bu yöntemden elde edilen sonuçların geçerliliği konusunda bir fikir birliği yoktur(Do TP et al, 2018).

Miyofasiyal Ağrı Sendromu Tanı Kriterleri

Major Kriterler;

1. Bölgesel ağrı şikayeti

2. Tetik noktadan belirli bir alana yansıyan ağrı ve duyusal değişiklik

3. Erişilebilen kaslarda palpabl gergin bant

4. Gergin bant boyunca bir noktada aşırı hassasiyet

5. Ölçülebilen hareket açıklığının azalması

Minör Kriterler;

1. Tetik noktanın basınçlı palpasyonu ile klinik ağrı şikayeti ve/veya duyusal değişikliğin ortaya çıkması

2. Gergin banttaki duyarlı noktanın palpasyon ve iğnelenmesiyle lokal seyirme yanıtı

3. Duyarlı noktanın enjeksiyonu veya kasın gerilmesi ile ağrının azalması

Klinik tanı için 5 major ve en az 1 minor kriter gereklidir.

Histopatoloji

Histopatolojik incelemelerde tetik noktalarındaki miyositlerin eşit olmayan bir şekilde dağıldığı, orta kısımda da yuvarlak ve periferde mitokondri ve inflamatuar hücre birikiminin olduğu ve daha ince göründüğü izlenmiştir(Zhang H, et al,2017).

Sarkomerlerin Z çizgisinin kalınlığı daha küçük, A bandı daha geniş olmakla birlikte I bandı yoktur. Buradaki kas hücreleri daha az elastiktir(Zhang H, et al,2017).

Miyofasiyal ağrısı olan hastalarda selenyum ve çinko gibi antioksidan eksikliği daha sık görülür. Bu, sistemik bir enflamatuar yanıtı uyaracak daha fazla oksidatif strese neden olur, ancak kesin sonuçlara varmak için daha ileri çalışmalar gereklidir(Barros JS et al 2016).

Tedavi

Myofasiyal ağrı akut ve kronik formlara ayrılabilir. Akut formu sıklıkla kendiliğinden veya basit tedavilerden sonra düzelir. Bununla birlikte, kronik formunda prognoz genellikle daha kötüdür ve semptomlar 6 ay veya daha uzun sürebilir(Barros JA et al, 2016, Kevin C, 2020).

Kronik miyofasiyal ağrıda kompleks olması nedeniyle yaklaşım multidisiplinerdir. Tedavisinde temel prensip kaslardaki "spazm-ağrı-spazm" döngüsünün kırılıp tetik noktanın ortadan kaldırılmasına yöneliktir (Fischer AA,1988).Tedavide farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler uygulanmaktadır(Woolf CJ, 2004).

Farmakoterapi

NSAID'ler: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar miyofasiyal ağrısı olan hastaların semptomatik tedavisinde oral ve topikal formda sıklıkla kullanılır(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Kas gevşeticiler: Kas gevşeticiler (siklobenzaprin, tizanidin), merkezi ağrı uyarımını azaltmak için merkezi sinir sistemine etki eder. Bununla birlikte, literatürde tetik noktalar için bir tedavi olarak kullanımlarına dair bilimsel kanıt yoktur(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Benzodiazepinler: Tetik noktaların tedavisinde benzodiazepinlerin ümit verici sonuçları olsa da klonazepam ve diazepam gibi benzodiazepinlerin; ataksi, bilişsel gerileme ve depresyon gibi yan etkileri nedeniyle uzun vadeli kullanımında dikkatli olunmalıdır(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Antidepresanlar: Duygudurum bozuklukları varlığında miyofasiyal ağrıyı hafifletmek için antidepresan ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri) kullanılır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, miyofasiyal ağrının tedavisinde amitriptilinin kullanımını desteklemektedir. Nortriptilin de bazı çalışmalarda başarılı olmuştur(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Lidokain yamaları: Transdermal bir lidokain yaması, iğne infiltrasyonundan daha az yan etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda, transdermal yamaların tetik noktalarda ağrıyı azalttığını gösterilmiştir(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Botoks: Tetik noktaya botulinum toksin enjeksiyonu son yıllarda uygulamaya başlanan bir tedavi yöntemidir. Botulinum toksini, merkezi ve periferik sinir uçlarını hedef alır. Asetilkolinin sinir uçlarından salınmasını engeller ve dolayısıyla tetik noktalarında kas spazmını azaltır. Yapılan çalışmalarda, tetik noktalara yönelik lokal anestezik, botulinum toksini enjeksiyonu, kuru iğne tedavileri arasında etkinlik farkı olmadığı ancak toksin enjeksiyonunun maliyetinin yüksek olduğu vurgulanmıştır(Borg J&Iaccarino MA, 2014).

Botulinum toksininin terapötik değeri, nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke ederek kas hiperaktivitesini ve lokal iskemiyi azaltmasına bağlıdır. Cheshire ve ark. servikal, paraspinal ve omuz kuşağı kaslarında miyofasiyal ağrısı olan hastalarda yaptıkları randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada 6 hastada tetik noktalara botulinum toksin tip-A ve tuzlu su enjeksiyonunun etkinliğini çeşitli parametrelerle araştırmışlar ve 4 hastada botulinum toksin tip A'nın bütün parametrelerde daha etkin olduğunu gözlemişlerdir(Cheshire WP et al, 1994)

Farmakolojik olmayan yöntemler

Egzersiz / Fizik tedavi / Postüral rejimler: Fiziksel egzersiz, miyofasiyal ağrının tedavisinde etkili bir stratejidir. Hareket aralığını, ruh halini ve ağrı eşiğini iyileştirir. Miyofasiyal ağrı için önerilen egzersizlerden biri de tetik noktalarnı içeren miyofasiyal bölmeleri uzatan germe egzersizleridir (Borg J &Iaccarino MA, 2014). İstenmeyen pozisyonlar mikrotravmalara neden olarak miyofasiyal ağrı geliştirme riskini artırır. Bu nedenle postürel rehabilitasyon, bu sendrom için kullanılabilecek başka bir stratejidir(Borg J &Iaccarino MA, 2014).

Stresi azaltan tüm farmakolojik olmayan önlemler (yoga, meditasyon, davranışsal terapi ve akupunktur) kas tonusunun azalmasına yardımcı olarak ağrı eşiğinde bir artışa neden olur.

Germe-Spray Tedavisi: Bu tedavi yönteminde, hasta sandalyeye rahat bir şekilde oturtulur. Tedavi edilecek tetik noktanın bulunduğu kas liflerinin maksimum gerginliği sağlanacak şekilde pozisyon verilir ve spray tekniğine göre uygulama yapılır. Uygulamada etil klorid spray ya da Fluori-Methane kullanılmaktadır. Fluori- Methane, etil kloride göre toksik olmayan, yanıcı olmayan ve cilt irritasyonu yapmayan dolayısıyla hasta ve hekim için daha güvenli bir ajan olmasına rağmen, lokal anestezik ve soğutucu etkisi daha fazla olması nedeniyle etil klorid kullanımı tercih edilmektedir(Han SC, 1997).

Spray püskürtme ucu ile cilt arasında 30 derecelik açı ile ciltten 45 cm mesafeden ve 10 cm/sn hızla ilerleyerek ilgili kas liflerine paralel olarak gerçekleştirilir.

Kısa mesafeden ve/veya dik açıyla aynı noktaya uzun süreli uygulamalar ciltte soğuk etkisi ile lokal büllöz lezyonlara sebep olabilir. Tetik nokta bölgesindeki gerginlik uyarısı omurilikte ilgili segmente ulaştığında hem refleks yanıt olarak kasa geri döner ve spazm oluşturur hem de üst merkezlere ulaşarak ağrı bilgisini iletir. Germe-spray yönteminde, spreyin oluşturduğu ani soğuk dokunma uyarısı omurilikteki refleks spazmı inhibe eder. Sonuç olarak, hem spazm önlenir hem de üst merkezlere ağrı iletimi bloke edilmiş olur.

Tetik Nokta Enjeksiyonu: Enjeksiyon tedavisi, karakteristik bandlara ve lokal hassasiyeti olan aktif odaklara yapılabilir. Amaç, band veya tetik noktanın içine iğne ile girilerek enjeksiyon yapmaktır. Her nokta yerine göre flat veya pince palpasyon ile saptandıktan sonra, aynı yöntemle band veya nokta parmaklar arasına veya alttaki doku ile parmak arasında sıkıştırılarak enjeksiyon yapılmalıdır. Enjeksiyondan önce hastaya, enjeksiyon sırasında keskin bir ağrı, kas seyirmesi veya hoş olmayan bir his algılayabileceği söylenmelidir. Tetik nokta içine 0,2 ml gibi küçük miktarların enjeksiyonu yeterli olabilir. Başarılı bir tedavi için ağrının yansıdığı bölgeye değil, tetik noktasından enjeksiyon yapmak gerekir. Enjeksiyon için lokal anestezik veya serum fizyolojik kullanılabilir.

Tetik noktaların enjeksiyonla inaktivasyonu için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bu mekanizmaların bir veya birkaçı tedavi etkinliğine katkıda bulunabilir(Travell JG& Simon DG, 1983).

1.Mekanik etki. Sinir uçları veya fonksiyon bozukluğu olan kontraktil elementler iğne ile mekanik etki yaratılarak lokal hassasiyet ve yansıyan ağrı azaltılabilir.

2. İntrasellüler potasyum salınımı. Kas dokusunun iğne ile zedelenmesi hücre içi potasyumun lokal salınımına neden olup hücre dışı alanda potasyum konsantrasyonunu artırır ve sinir liflerinin depolarizan bloğuna yol açabilir.

3. Lokal vazodilatasyon. Lokal anestezikler vazodilatasyon etkileri ile tetik nokta alanında kan dolaşımını artırarak lokal beslenmeyi artırabilir ve metabolitlerin uzaklaştırılmasını sağlayabilir.

4. Yıkama. Enjekte edilen sıvı sinir sensitizasyonu nedeni olan maddeleri dilüe ederek tetik noktanın irritabilitesini azaltabilir.

5. Geribildirim mekanizmasının kesilmesi. Lokal anestezikler, tetik nokta ile santral sinir sistemi arasında geri bildirim mekanizmasını spesifik etkileri ile kesintiye uğratabilirler.

6. Nekroz. Enjeksiyona bağlı gelişebilecek fokal nekroz tetik noktayı dağıtabilir.

Tetik nokta enjeksiyonu için kontrendikasyonlar; lokal ve sistemik enfeksiyonlar, antikoagülan ilaç kullanımı veya kanama zamanını etkileyen hastalıklar, aspirin kullanımı, lokal anesteziklere karşı alerjik reaksiyon, akut kas travması ve aşırı iğne korkusu olarak sayılabilir(Alvarez DJ& Rockwell PG,2002).

Tetik nokta enjeksiyonu komplikasyonları, vazovagal senkop, cilt enfeksiyonu, pnömotoraks, iğne kırılması, hematom olabilir.

Ultrasonografi: Ultrasonografi, alttaki bağ dokusuna mekanik ve termal etki uygular, böylece dolaşım, esneklik ve metabolizmayı geliştirir. Bazı çalışmalar, faydaları geçici olsa da, ultrasonografinin aktif tetik nokta ağrısını azaltmak için yararlı olduğunu göstermektedir(Borg J& Iaccarino MA, 2014).

Dry-needling (kuru iğne): Kuru iğneleme, bir iğnenin doğrudan tetik noktalarına sokulmasını içerir ve bu da miyofasiyal ağrıyı azaltır. Tetik noktalarını etkisiz hale getirmenin en hızlı yollarından biridir. Miyofasiyal ağrı teşhisi konan hastalarla yapılan bazı çalışmalarda kuru iğneleme kullanımı umut verici görünmektedir. Kutanöz tip A-delta liflerine etki ettiği düşünülmektedir(Borg J& Iaccarino MA, 2014).

Kuru iğne ile yapılan tedavilerde uygulama yöntem ve prensipleri tetik nokta enjeksiyonu gibidir. Uygulamalarda lokal anestezik ile kuru iğne arasında anlamlı bir etkinlik farkı görülmemektedir.

Osteopatik Manipülatif Tedavi (OMT): Tetik noktaların tedavisine osteopatik yaklaşımın etkili olduğu gözlenmiştir, ancak şu anda etkinliğini kanıtlamak için yapılmış randomize bir çalışma yoktur.

İskemik kompresyon: Tetik noktaya uzun süreli bası uygulama ile gerçekleştirilen basit ancak etkin bir uygulamadır. Uygulama süresi ağrının ortadan kalkmasına bağlı olmak üzere 1-3 dakika sürebilir.

TENS: Kronik ağrıda TENS kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda en çok dikkati çeken nokta; ağrının TENS uygulandığı sürece belirgin derecede azalması, aradan belli bir zaman geçince ağrıların yeniden başlamasıdır(Fricton JR, 1991, Önal A, 2004).

Çırpanlı ve arkadaşlarının, düşük frekanslı (2 Hz, 100 μs), yüksek frekanslı (100 Hz, 100 μs) ve plasebo TENS uygulamasını karşılaştırdığı bir çalışmada, miyofasiyal ağrı sendromunda belirti ve bulguların giderilmesinde TENS'in her iki şeklinin de yararlı olduğunu ancak yüksek frekanslı TENS'in yararlı etkilerinin daha erken başladığı belirtilmiştir (Çırpanlı G, 1997). Han ve ark.ise TENS'in beyin omurilik sıvısındaki endorfinleri arttırdığını bildirmişlerdir(Han SC& Harrison P, 1997).

Sıcak veya soğuk uygulamalar, akupunktur, aerobik egzersizler de uygulanan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır(Rickards LD, 2006, Sara A et a, 2018, Xiıxia L et al, 2017) .

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar arasında kas-iskelet sistemi hastalıkları, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, servikal radikülopati, servikal brakiyalji, artritler (osteoartrit, gut artriti, romatoid artrit, psoriatik artrit), fokal enflamasyon (tendinit, bursitler), miyopatiler (polimiyozit, dermatomiyozit), nevraljiler, poliomiyelit, refleks sempatik distrofi, Meniere hastalığı, kraniyal sinir lezyonları, visseral hastalıklar, enfeksiyonlar, psikojenik ağrılar, neoplazmlar, temporomandibular eklem bozuklukları sayılabilir(Bordoni B et al, 2018, Montenegro MK et al, 2009, Jenzer AC et al, 2018, Saccomanno S, et al, 2018, Hubbard MJ et al 2018).

Farklı neden ve patolojiler, miyofasiyal ağrıya neden olabilir. Bu nedenler;

1.Sürekli mekanik faktörler; skolyoz, ekstremite dismetrisi, eklem hipermobilitesi, kas hipertrofisi, tekrarlayan mikrotravmalar, spondilotik radikülopati

2.Sistemik veya metabolik faktörler; hipotiroidizm, demir eksikliği, D vitamini yetersizliği, C vitamini eksikliği, B12 vitamini eksikliği, psikososyal faktörler

3.Diğer olası kalıcı faktörler; bulaşıcı hastalıklar, paraziter hastalıklar, romatizmal polimiyalji, statinler gibi ilaçların kullanımı olarak sıralanabilir.

Miyofasiyal ağrı sendromuna katkıda bulunan faktörler arasında; yapısal asimetri, bacak boyu eşitsizliği, küçük hemipelvis, eklem bozuklukları gibi mekanik stresler, uzamış kötü postür, hipotiroidi, hipoglisemi, hiperürisemi gibi metabolik ve endokrin anomaliler, depresyon, psikosomatik veya somatoform bozukluklar, sekonder kazanç, kronik enfeksiyon, uyku bozukluğu, radikülopati, tuzak nöropatileri, periferik nöropatiler, pleksopati, multipl skleroz, osteoartrit, romatoid artrit, sistemik lupus sayılabilir (Uyar M, 2000, Göktepe S, 2001).

Prognoz

Miyofasiyal ağrı sendromun morbiditesi; uzun vadede, iyi eğitimli doktorlar, hemşireler ve fizyoterapistlerden oluşan multidisipliner bir ekip ile tedavi ve takip edildiğinde azdır.

Komplikasyon

Miyofasiyal ağrı sendromu hastada yaşam kalitesinde, hareket kabiliyetinde, günlük aktivitelerde azalmaya ve uzun süreli ağrı duygudurum

bozukluklarına (depresyon ve anksiyete) neden olabilir. Hasta doktorun talimatlarına dikkatlice uymazsa, ilaç tedavilerinin istenmeyen etkileri ortaya çıkabilir. Benzer şekilde, fiziksel aktivitede yetkili personel tarafından belirlenen kurallara uyulmazsa, kas zedelenmeleri meydana gelebilir.

Hasta Eğitimi

Hastaya miyofasiyal ağrının nedenleri ve yaşam kalitesini iyileştirme yollarını açıklamak gerekir. Örneğin, hasta işte veya günlük aktiviteleri sırasında endişeliyse, belki derin nefes alıp verme veya bir psikolog yardımıyla diğer gevşeme tekniklerini öğrenerek rahatlama stratejilerine ihtiyaç duyar. Ağrı kötü beslenmeden kaynaklanıyorsa, hastaya daha dengeli beslenmeyi öğretmek gerekir. Tekrarlayan hareketler ağrıya neden oluyorsa, hastayı germe dahil fiziksel aktivite yapmaya teşvik edin. Bir uyku bozukluğu, kas gerginliğinin artmasına ve tetik noktaların oluşumuna neden olabilir. Bu durumda uyku kalitesini artırmak için stratejiler benimsemek gerekir.

Sağlık hizmetleri ekibi, sonuçların iyileştirilmesi

Miyofasiyal ağrı sendromunun teşhis ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Hekim teşhisi koyar ve etiyolojiye göre hastayı ilgili birimlere örneğin fizyoterapist, psikolog ve beslenme uzmanına yönlendirir.

KAYNAKLAR

Alvarez DJ, Rockwell PG, Trigger Pointa: Diagnosis and Management. Am Fam Physician.65(4),Feb 15, 653-660, 2002

Aydın R, Şen N, Ellialtıoğlu A. Eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Diniz F, Ketenci A, editors. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. p. 299-320.

Bal S, Çeliker R. Baş ve boyun (Miyofasyal Ağrı Sendromu). In: Gökçe-Kutsal Y, editors. Yumuşak doku romatizmaları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. p. 1-12.

Barros-Neto JA, Souza-Machado A, Kraychete DC, Jesus RP, Cortes ML, Lima MD, Freitas MC, Santos TM, Viana GF, Menezes-Filho JA. Selenium and Zinc Status in Chronic Myofascial Pain: Serum and Erythrocyte Concentrations and Food Intake. PLoS ONE. 2016;11(10):e0164302.

Borg-Stein J, Simons DG. Myofascial pain. Arch Phys Med Rehabil 2002;83(Suppl 1):40-47.

Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014 May;25(2):357-74.

Bourgaize S, Newton G, Kumbhare D, Srbely J. A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: implications for differential diagnosis and management. J Can Chiropr Assoc. 2018 Apr;62(1):26-41.

Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Castagna R. Chest pain in patients with COPD: the fascia's subtle silence. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13: 1157-1165.

Bordoni B, Marelli F. Failed back surgery syndrome: review and new hypotheses. J Pain Res. 2016;9: 17-22.

Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Cavallaro F, Lintonbon D. Fascial preadipocytes: another missing piece of the puzzle to understand fibromyalgia? Open Access Rheumatol. 2018;10:27-32

Camparis CM, Formigoni G, Teixeria MJ et al. Clinical evalution of tinnitus in patients with sleep bruxism:prevalence and characteristics. J Oral Rehabil. Nov; 32(11):808-814, 2005.

Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain 1994;59:65-9

Couppe C, Midttun A, Hilden J, et al. Spontaneous needle electromyographic activity in myofascial trigger points in the infraspinatus muscle: A blinded assessment. J Musculoskelet Pain. 2001;9(3):7–16.

Cummings TM, White AR. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:986-92.

Çırpanlı G. Miyofasiyal ağrı sendromunun tedavisinde transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun etkisi. [Uzmanlık Tezi] Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Bölümü, 1997.

Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. J Headache Pain. 2018 Sep 10;19(1):84.

Fishbain DA, Goldberg M, Steele R, Rosomoff H. DSM-III diagnoses of patients with myofascial pain syndrome (fibrositis). Arch Phys Med Rehabil 1989;70: 433-8.

Fischer AA. Documentation of myofascial trigger points. Arch Phys Med Rehabil 1988;69:286-91

Fricton JR, Auvinen MD, Dykstra D, Schiffman E. Myofascial pain syndrome: electromyographic changes associated with local twitch response. Arch Phys Med Rehabil 1985; 66:314-7.

Fricton J. Myofascial Pain: Mechanisms to Management. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016 Aug;28(3):289-311.

Fricton JR. Clinical care for myofascial pain. Dent Clin North Am 1991;35:1-28.

Gerwin RD. Diagnosing fibromyalgia and myofascial pain syndrome: a guide. J Fam Pract. 2013;62(12):S19–25

Gerwin RD. Diagnosis of myofascial pain syndrome. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014;25(2):341–355.

Göktepe S. Laser. Elektroterapi. In: Tuna N, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. p. 155-62.

Graff-Radford SB, Reeves JL, Baker RL, Chiu D. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myofascial pain and trigger point sensitivity. Pain 1989;37.1-5

Han SC, Harrison P. Myofascial pain syndrome ang trigger- point management. Reg Anesth 22:89-101,1997.

Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:1161-6.

Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. Prim. Care. 2018 Jun;45(2):289-303

Irnich D. Myofascial trigger points: comprehensive diagnosis and treatment: Elsevier Ltd; 2013.

Jenzer AC, Jackson H, Berry-Cabán CS. Temporomandibular Joint Pain Presentation of Myocardial Ischemia. J. Oral Maxillofac. Surg. 2018 Nov;76(11):2317.e1-2317.e2.

Montenegro ML, Gomide LB, Mateus-Vasconcelos EL, Rosa-e-Silva JC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. Abdominal myofascial pain syndrome must be considered in the differential diagnosis of chronic pelvic pain. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009 Nov;147(1):21-4.

Myburgh C, Larsen AH, Hartvigsen J. A systematic, critical review of manual palpation for identifying myofascial trigger points: Evidence and clinical significance. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(6):1169–1176

Myofascial Pain Syndrome (MPS) Anuphan Tantanatip, Ke-Vin Chang. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.2020 Jul 10.

Önal A (editor). Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 185-6.

Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. Rheumatology (Oxford). 2015;54(3):392–9.

Pain sciences and myofascial pain in: DONNELLY J. Travell, Simons & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: the Trigger Point Manual. Wolters Kluwer, Baltimore2019

Rickards LD. The effectiveness of non-invasive treatments for active myofascial trigger point pain: A systematic review of the literature. Int J Osteopath Med. 2006;9(4):120–136.

Roth RS, Horowitz K, Bachman JE. Chronic myofascial pain: knowledge of diagnosis and satisfaction with treatment. Arch Phys Med Rehabil 1998;79: 966-70

Rha DW, Shin JC, Kim YK, Jung JH, Kim YU, Lee SC. Detecting local twitch responses of myofascial trigger points in the lower-back muscles using ultrasonography. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(10):1576–80. e1571

Saccomanno S, Greco F, DE Corso E, Lucidi D, Deli R, D'Addona A, Paludetti G. Eagle's Syndrome, from clinical presentation to diagnosis and surgical treatment: a case report. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2018 Apr;38(2):166-169

Sara Ahmed , Shereen Khattab , Chris Haddad , Jessica Babineau , Andrea Furlan, Dinesh Kumbhare. Effect of aerobic exercise in the treatment of myofascial pain: a systematic review J Exerc Rehabil. 2018 Dec 27;14(6):902-910. DOI: 10.12965/jer.1836406.205.

Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo JV, Sikdar S, Gerber L. Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective. PM R. 2015;7(7):746–61.

Sikdar S, Shah JP, Gebreab T, et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(11):1829–1838

Stecco A, Gesi M, Stecco C, Stern R. Fascial components of the myofascial pain syndrome. Curr Pain Headache Rep. 2013 Aug;17(8):352.

Stecco C, Stern R, Porzionato A, Macchi V, Masiero S, Stecco A,De Caro R. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain. Surg Radiol Anat. 2011 Dec;33(10):891-6

Travell J, Simons D (1952) The myofascial genesis of pain. Postgrad Med 11:434–45

Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore, Williams Wilkins, vol.1, pp 45-102,1983

The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. Man Ther. 2009;14(5):531–538.

Uyar M. Miyofasiyal ağrı sendromu ve diğer musküloskeletal kökenli ağrılar. In: Erdine S, editor. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 387-96.7.

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004;140(6):441–451.

Xiuxia Li , Rong Wang , Xin Xing , Xiue Shi , Jinhui Tian, Jun Zhang, Long Ge, Jingyun Zhang, Lun Li , Kehu Yang Acupuncture for Myofascial Pain Syndrome: A Network Meta-Analysis of 33 Randomized.Pain Physician 2017 Sep;20(6):E883-E902.

Yi X, Cook AJ, Hamil-Ruth RJ, Rowlingson JC. Cervicogenic headache in patients with presumed migraine: missed diagnosis or misdiagnosis? J Pain, Oct;6(10):700-703,2005.

Zhang H, Lü JJ, Huang QM, Liu L, Liu QG, Eric OA. Histopathological nature of myofascial trigger points at different stages of recovery from injury in a rat model. Acupunct Med. 2017 Dec;35(6):445-451.

Bölüm 54

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ İLİŞKİLİ PERİTONİTLER

Hatice KÖSE[1]

1 Arş. Gör. Uz. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel İmmünoloji BD

Giriş

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus gibi sebeplerle periferik damar problemi bulunan ve tedavi için belli merkezlere gitme zorunluluğu nedeniyle hemodiyaliz uygulanamayan hastalarda bir tedavi seçeneğidir (Engin vd., 2006; Tekin Koruk vd., 2006). Pariyetal ve visseral peritonun enflamasyonuna "peritonit" denir ve periton diyalizi yapılan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur (Gadola vd., 2019; Sipahioğlu vd., 2008). Peritonit insidansı yılda 0.2-0.6 atak veya 20-60 hasta ayında tek atak olarak bildirilmiştir (Szeto, 2017). Periton diyalizi yapılan hastaların en sık hastaneye yatma nedeni peritonittir ve mortalite oranlarının %3.5-10 arasında olduğu bildirilmiştir (Perez vd., 2005; Yılmaz, Sevinç, Aykent & Ünsal, 2019). Aynı zamanda hastaların periton diyalizinden hemodiyalize geçmesinin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan peritonit atakları peritoneal membranlarda hasara neden olmakta ve peritonun fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır, ayrıca rezidüel renal fonksiyon kaybına, diyaliz ve ultrafiltrasyon yetersizliğine sebep olmaktadır. Bu nedenle peritonit gelişimini önlemek, atak sıklığını azaltmak, peritoniti erken tanıyıp tedavi etmek, hastanın devam eden diyaliz sürecinin sağlıklı sürdürülebilmesi açısından hayati öneme sahiptir (Yılmaz vd., 2019).

Enfeksiyon Kaynakları

SAPD uygulanan hastalarda, peritonit çoğunlukla konak immün sisteminin bozulduğu durumlarda, peritonun mikroorganizmalara maruziyeti sonucunda gelişmektedir (Yılmaz vd., 2019).

Mikroorganizmalar çeşitli yollar ile peritona ulaşıp peritonite neden olabilmektedir.

Bulaş yolları;

-İntraluminal yol: Peritonitin en sık bilinen bulaş yolu intraluminal yoldur. Periton diyaliz sıvısının değişimi sırasında veya transfer setini takıp çıkarırken, kateterin sıklıkla cilt flora elemanları ile kontaminasyonu ile peritonit oluşmaktadır. SAPD yapan bir hastanın transfer setini günde en az dört kez ve yılda 1460 kez değiştirdiği düşünülürse, kontaminasyon riskinin ne kadar yüksek olduğu anlaşılabilir. En sık kontaminasyona sebep olan bakteri *S. epidermidis* ve *S.aureus'* dur (Yılmaz vd., 2019).

-Periluminal yol: Cilt bütünlüğünün bozulması ile cilt flora bakterileri kateter boyunca ilerleyerek periton membranlarına ulaşıp enfeksiyona sebep olabilir. Bu sürece kateter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu eşlik edebilir. Bu yolla peritonite en sık sebep olan bakteriler gram pozitif koklardır. Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'da bu yolla peritonite neden

olabilir (Gupta, Bernardini & Piraino, 1996; Voinescu & Khanna, 2002).

-Transmural, intestinal yayılım: Gastrointestinal sisteme ait flora elemanlarının translokasyonu ile peritonit görülebilir (Kern, Newman, Cacho, Schulak & Weiss, 2002; Voinescu & Khanna, 2002).

-Hematojen yayılım: Uzak bir enfeksiyon kaynağından hematojen yayılımla peritonit gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Nadir olarak görülse de önemli bir bulaş yoludur. Uzak enfeksiyon kaynağı belirlenmeli ve tedavi planlanırken hesaba katılmalıdır (Spalding & Williamson, 2008).

-Transvajinal yayılım: Nadiren vajinal floradaki mikroorganizmalar, tuba uterinalar vasıtasıyla peritona ulaşarak peritonit gelişimine neden olabilir (Bakan, Oral, Köstek, Ecder & Odabaş, 2016).

Zemin Hazırlayıcı Faktörler

Periton diyalizi hastalarında peritonit oluşmaması için periton ve mezotelyum savunma mekanizmalarının tam olması gereklidir. Fakat periton boşluğunda sürekli yüksek hacimde sıvı bulunması nedeniyle mezotel hücrelerinin arası açılmakta, sitokin ve makrofaj fonksiyonları bozulmaktadır. Periton diyaliz sıvılarının içeriğinde bulunan yüksek glukoz konsantrasyonu, düşük pH ve glukoz yıkım ürünlerinin konak savunmasını etkilediği bilinmektedir. Diyaliz sıvılarının her değişiminde makrofaj ve sitokinlerin uzaklaştırılması enfeksiyona yatkınlık sağlamaktadır (Bush & Levison, 2019; Yılmaz vd., 2019).

Biyofilm tabakası, relaps ve rekürren peritonite, tedaviye yanıtın azalmasına, antibiyotik direncine ve kateter kaybına sebep olabilir (Bush & Levison, 2019; Voinescu & Khanna, 2002; Yılmaz vd., 2019).

Peritonit gelişimi için risk faktörleri hasta, uygulanan teknik ve çevre ile ilişkilidir. Peritonit gelişimi açısından değiştirilemez risk faktörleri, yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, sıcak ve nemli iklim olarak bildirilmiştir. Değiştirilebilir risk faktörleri olarak ise, yakın zamanda kolonoskopi, sistoskopi, histeroskopi gibi girişimsel işlem geçirmiş olmak, dental girişimler, nazal *S.aureus* taşıyıcılığı, çıkış yeri ve tünel enfeksiyonları, kabızlık, sigara kullanımı, obesite, hipoalbuminemi, hipokalemi, depresyon ve biyouyumsuz solüsyonların kullanımı olarak sayılabilir (Li vd., 2016; Szeto, 2017; Yılmaz vd., 2009)

Peritonit Etiyolojisi

Periton diyalizi ile ilişkili olsun ya da olmasın peritonit vakalarının büyük çoğunluğuna bakteriler neden olur (Lewis, 1991). Olguların yaklaşık %60-80'inden gram pozitif organizmalar sorumludur. En sık etken *S. epidermidis* iken, bunu azalan sıklıklarla *S.aureus*, *Streptococcus spp* ve difteroidler takip etmektedir. Peritonitlerde, vankomisine dirençli en-

terokokların nozokomiyal patojen olarak görülme sıklığı artmaktadır ve karşılaşıldığında olası başka bir intraabdominal süreç araştırılmalıdır (Bush & Levison, 2019). Gram negatif bakteriler %15-30 oranında etken olarak saptanmaktadır. En sık *E.coli* izole edilmekle birlikte, azalan sıklıklarla *Klebsiella, Enterobacter*, *Proteus* ve *Pseudomonas* türleri olarak saptanmaktadır. Enfeksiyon kaynakları kontamine su, cilt, üriner sistem ve hayvan temasıdır. *Acinetobacter* spp daha nadir görülen etkenler arasındadır (Bush & Levison, 2019; Whitty, Bargman, Kiss, Dresser & Lui, 2017). Yaklaşık %5 olguda ise polimikrobiyal etiyoloji tanımlanmıştır. Farklı gram negatif aerop ve anaerop etkenlerin bulunması kolon perforasyonuna sekonder olabileceğinden genellikle eksploratif cerrahi girişim gerektirir, farklı gram pozitif etkenler ise kateter enfeksiyonu nedeniyle görülebilir (Bush & Levison, 2019; Kim vd, 2004; Voinescu & Khanna, 2002). Etiyolojinin yaklaşık %3'ünden mantarlar sorumludur. Mikobakteriyel ve anaerop etkenler nadirdir. Peritonit ön tanısı olan hastaların önemli bir kısmında hiçbir mikroorganizma saptanamaz (Mujais, 2006). Kültür negatif peritonit olarak tanımlanan ve %2-20 oranında görülebilen bu tabloya sıklıkla uygunsuz kültür alma yöntemleri ve/veya kültürün antibiyotik tedavisi öncesinde alınmaması neden olmaktadır (Kim vd., 2004; Mujais, 2006; Voinescu & Khanna, 2002). Periton diyalizi ilişkili peritonitlerin etiyolojisinde virüslerin yeri tartışmalı olmakla birlikte genel görüş, nadiren etken olarak karşımıza çıkabileceği şeklindedir (Bush & Levison, 2019).

Peritonit Semptom ve Bulguları

Periton diyalizi yapılan hastalarda peritonitin en sık görülen semptomları, karın ağrısı ve periton sıvısında bulanıklaşmadır. Ateş tabloya daha nadiren eşlik ederken, bulantı-kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir (Oliveira vd., 2012). Periton diyalizi ilişkili peritonitlerde %70-90 arasında karın ağrısı, %80 periton sıvısında bulanıklaşma, yaklaşık %50 ateş ve bulantı kusma bildirilmiştir. Fizik muayenede karında hassasiyet ve rebound saptanabilir. Karın ağrısının şiddeti etken mikroorganizmaya göre değişebilir (Piraino vd., 2005; Voinescu & Khanna, 2002). Streptokokal ve fungal peritonit özellikle şiddetli ağrı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, karın ağrısının karakteri spesifik değildir ve diğer karın ağrısının nedenlerinden ayırt edilemez. Fizik muayenede defans nadiren olsa da, abdominal hassasiyet ve rebound görülür. Hipotansiyon dâhil olmak üzere şiddetli sistemik enfeksiyon bulguları nadiren tabloya eşlik eder. Karın ağrısının başlangıcı ve bulanık sıvı görünümü aynı anda ortaya çıkmayabilir. Bazı durumlarda ağrı, ilk ortaya çıkan semptomdur ve diyalizat başlangıçta berraktır, takip eden diyalizat değişimlerinde bulanıklaşma görülebilir (Voinescu & Khanna, 2002). Bulanık diyaliz sıvısı her zaman enfeksiyon anlamına gelmez. Nötrofil, eozinofil, eritrosit ve malign hücrelerin periton sıvısında artması, bulanık görünü-

me neden olabilir. Aynı zamanda periton sıvısında hücresel infiltrasyon olmadan da bulanıklaşma görülebilir ve bu durum daha çok fibrin varlığından kaynaklanır. Ayrıca unutulmamalıdır ki, periton sıvısının berrak olması peritonit olasılığını tamamen ortadan kaldırmamaktadır ve ayırıcı tanı için klinik bulguları olan hastada diyalizattan mutlaka hücre sayımı yapılmalıdır (Bush & Levison, 2019).

Peritonit tanısı

Periton sıvısının, mikroskobik incelemesi, gram boyaması ve kültürü tanı için olmazsa olmazdır. Ateşli ve/veya septik görünen hastalar başta olmak üzere tüm peritonit ön tanılı hastalardan tam kan sayımı ve kan kültürleri alınmalıdır (Li vd., 2010).

Uluslararası Periton Diyaliz Derneğinin (International Society For Peritoneal Diyalsis: ISPD) 2016 yılında güncellediği kılavuzuna göre peritonit tanısı için aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı yeterlidir (Li vd., 2016).

1. Ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet gibi peritoneal enflamasyona ait semptom ve bulguların varlığı

2. Diyaliz sıvısındaki lökosit sayısının mm^3'de 100'den fazla ve bunların da %50'den fazlasının nötrofillerden oluşması (En az iki saat periton boşluğunda kalan sıvıda)

3. Periton diyaliz sıvısından yapılan kültürde mikroorganizmanın tespit edilmesi

Periton sıvısının değerlendirilmesi için diyalizatın en az iki saat süre ile periton boşluğunda bırakılması gerekmektedir. Alınan sıvının ilk değerlendirmesi sıvının bulanıklığını belirleyerek yapılır. Sonrasında sıvıdan hücre sayımı, hücre tiplendirmesi için gram boyama ve kültürler için örnekleme yapılır. Bakteriyel peritonitte başlıca laboratuvar bulgusu, periton sıvısında beyaz küre sayısının genellikle 100 hücre/mm^3'ün üzerinde sayılmasıdır. Bununla birlikte, bakteriyel peritoniti olan periton diyalizi hastalarının yaklaşık %10'unda diyalizat beyaz küre sayısının 100/mm^3'ün altında olduğu akılda tutulmalıdır (Koopmans vd., 1996). Genellikle periton sıvısındaki hücrelerin %50'den fazlası nötrofildir (Piraino vd., 2005). Fakat, ne beyaz küre sayısı, ne de dağılımı, etken mikroorganizmayı tahmin etmede yararlıdır (Keane vd., 2000). Mantar ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda artmış lenfositler görülebilir, ancak bu enfeksiyonlarda bile genellikle nötrofiller baskındır (Bush & Levison, 2019; Dunmire & Breyer, 1991). Periton sıvısında eozinofillerin baskın olmasının sebeplerinden biri, eozinofilik peritonit adı verilen, genellikle Tenckhoff kateterinin yerleştirilmesine sekonder görülen bir durumdur (Bush & Levison, 2019). Peritoneal eozinofili, bakteriyel, fungal ve paraziter peritonitte görülebi-

leceği gibi, ilaçlar (vankomisin), kimyasal maddeler veya isodekstrin ile de ilişkili olabilir. Eozinofilik bakteriyel peritoniti olan hastalar ile, eozinofilik olmayan bakteriyel peritoniti olan hastalar arasında, izole edilen bakteriyel patojenlerin spektrumu arasında fark yoktur (Bush & Levison, 2019; Fontan vd., 2003).

Periferik kanda lökositoz görülmesi, bu hasta grubunda peritonit için zayıf bir göstergedir. Kan kültürlerinde, nadiren üreme saptanır (Bush & Levison, 2019).

Peritonit tanısı için altın standart yöntem, periton diyaliz sıvısından gram boyama ve kültür ile mikroorganizmanın gösterilmesidir. Gram boyama ile değerlendirme, mikroorganizmanın hızlı tespit edilebilmesine olanak vermektedir. Fakat gram boyamada mikroorganizma görülme olasılığı %9 ile %50 arasında değişmektedir, herhangi bir mikroorganizmanın görülmesi, kültür sonuçlarını öngörerek tedaviye yardımcı olur (Bush & Levison, 2019; Keane vd., 2000). Gram boyama, özellikle mantar peritonitinin erken tanısında faydalı olur. Ampirik antibiyotik tedavisine başlamadan periton sıvısının kültürünün yapılması unutulmamalıdır. Antibiyotik tedavisi sonrası alınan kültürlerde mikroorganizma saptanamayabilir. Kültür pozitiflik oranı büyük oranda kültürün alınma zamanına (antibiyotikten önce-sonra) ve kültür alma tekniğine bağlıdır. Diyalizat kültürü, doğru kültür tekniğinin izlenmesi şartıyla peritonit vakalarının yaklaşık yüzde 80-95'inde pozitiftir (Piraino vd., 2005).

Bakteriyel peritoniti olan hastada, kültür aşağıdaki nedenlerden bir veya daha fazlası nedeniyle negatif olabilir:

1- Kültür, sıvıdaki mikroorganizmanın koloni sayısı izolasyon için yeterince yüksek olmadan alınmıştır.

2- Mikrobiyolojik kültür tekniği yanlıştır, genellikle az miktarda sıvı kültüre edilmiştir (Szeto, Wong, Chow, Leung & Li, 2003).

3- Peritonit nedeni ile veya başka bir uzak enfeksiyon tedavisi amacı ile sistemik antibiyotik başlandıktan sonra kültür alınmıştır (Eisele, Adewunni, Bailie, Yocum & Venezia, 1993).

Önerilen kültür alma yöntemi 50 mL diyalizat sıvısının 15 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilmesi ve çöken sedimentten kültür yapılmasıdır. Santrifüj sonrası çöken sedimentin 3 ila 5 mL'si steril salin solüsyonu içinde yeniden süspanse edilir ve süspansiyon, katı besiyerine ve standart kan kültürü şişelerine ekilir. Bu yöntem, etken mikroorganizmayı tanımlama olasılığı en yüksek kültür tekniğidir. Tüm kültürler aerobik ortamda inkübe edilmelidir, klinik olarak endikasyon varlığında anaerobik, fungal ve mikobakteriyel kültürler de çalışılmalıdır (Bush & Levison, 2019).

Periton sıvısında amilaz düzeylerinin ölçümü ayrıcı tanıda faydalı olabilir. SAPD yapılan asemptomatik hastalarda veya enfeksiyöz peritonitte çok düşük düzeyler saptanmasına rağmen, 50 IU/I'nin üzerindeki değerler pankreatit, fallop tüpleri, mide veya ince barsak patolojisi gibi altta yatan farklı intraabdominal nedenlerde görülür (Voinescu & Khanna, 2002).

Peritonit tanısının erken konulabilmesi için, lökosit esteraz stripleri, matriks metalloproteinaz 8-9, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokain ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlerden de faydalanılabilir (Li vd., 2016). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), kantitatif bakteriyel DNA PZR yöntemleri kullanılabilir. Fakat bu tekniklerin rutin tanıda önerilmesi için henüz yeterli kanıt yoktur (Szeto, 2017).

Radyolojik görüntüleme tetkikleri periton diyalizi ilişkili peritonitlerin tanısında spesifik değildir fakat ayırıcı tanıda kullanılır. Direkt karın grafisinde dilate barsak ansları veya serbest hava saptanabileceği gibi, bilgisayarlı tomografi pankreatit tanısında, ultrasonografi ise tünel enfeksiyonları veya safra kesesi patolojilerinin ayrıcı tanısında yardımcı olur (Bush & Levison, 2019; Voinescu & Khanna, 2002).

Tedavi

Periton diyalizine bağlı peritonit için asıl tedavi antimikrobiyal tedavidir (Li vd., 2016). Antimikrobiyal ajanlar sistemik veya intraperitoneal yol ile uygulanabilir fakat, lokalize bir enfeksiyon olduğundan intravenöz uygulamaya göre daha üstün olan intraperitoneal yol tercih edilir (Bush & Levison, 2019). Yapılan sistematik analizlerde en uygun antibiyotik ajan veya ajan kombinasyonu gösterilmemiştir (Li vd., 2016). Peritonit tedavisi için, kritik veya antibiyotikleri evde intraperitoneal yolla uygulayamayacak hastaların hastaneye yatırılması gerekmektedir (Bush & Levison, 2019). Fungal, gram negatif mikroorganizmalar, *S.aureus* ve streptokok türlerinin etken olduğu peritonitlerde hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon sırasında peritoneal membran yapısındaki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkan kateter tıkanması ve aşırı sıvı yüklenmesini göz önüne alarak diyaliz seçenekleri gözden geçirilmelidir. Bazı durumlarda, enfeksiyonu ortadan kaldırmak için kateter çıkarılması gerekebilir (Voinescu & Khanna, 2002).

Periton diyalizi ilişkili peritonit şüphesi bulunan hastada, periton sıvısından lökosit sayımı, gram boyama ve kültür gönderildikten sonra, kültür sonucu beklenmeden olası etkenleri kapsayacak ampirik antibiyotik tedavisine başlanılmalıdır (Li vd., 2016). Başlangıç antibiyotik rejimi, yaygın olarak peritonite neden olan organizmalar için lokal duyarlılık verilerine, hastanın geçmiş kültürlerine ve hastanın yakın zamanda başka bir endikasyon için antimikrobiyal tedavi alıp almadığına göre seçilmelidir

(Lye, 2004). Ampirik antimikrobiyal tedavinin gram pozitif ve gram negatif etkenleri kapsaması gerekmektedir (Bush & Levison, 2019; Piraino vd., 2005). Gram pozitif mikroorganizmalar için vankomisin veya birinci kuşak sefalosporin seçilmesi önerilmektedir (Li vd., 2016). Tedavi süresi *S.aureus* için üç hafta, enterokok türleri ve diğer gram pozitif etkenler için iki haftadır (Szeto, 2017). Metisilin direncinin yüksek olduğu merkezlerde vankomisin, sefalosporine tercih edilmelidir (Bush & Levison, 2019). Çoğu *S.epidermidis* ve benzeri suşlar birinci kuşak sefalosporine dirençli saptanmış olsalar bile, peritoneal kavitede bulunan antibiyotik konsantrasyonlarına duyarlıdır. Bu nedenle klinik yanıt alınmış ise genellikle antibiyotik rejimini değiştirmek gerekmez. Enterokokal peritonit saptandığında, sefalosporin kesilerek intraperitoneal ampisilin başlanmalıdır. Ampisilin tedavisi, duyarlı saptanması durumunda aminoglikozid ile kombine edilebilir. Tedavinin 96. saatinde klinik yanıt yoksa kültürler tekrarlanarak vankomisin tedavisine geçiş düşünülmelidir (Szeto, 2017). Etken olarak vankomisin dirençli enterokok saptandığında linezolid veya daptomisin tedavisi verilmelidir (Bush & Levison, 2019). *S. aureus'un* etken olduğu peritonitlerde eş zamanlı tünel enfeksiyonu, kateter çıkış yeri enfeksiyonu, nazal taşıyıcılık olup olmadığı değerlendirilmelidir. Rifampisin ile kombine tedavi verilebilir (Szeto, 2017).

Gram negatif mikroorganizmalar için üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin (seftazidim veya sefepim gibi), aminoglikozid veya karbapenemler tercih edilebilir (Bush & Levison, 2019; Li vd., 2016). Tedavi süresi *Pseudomonas* spp, *Stenotrophomonas* spp, polimikrobiyal ve anaerop gram negatif etkenler için üç hafta, diğer etkenler için iki haftadır. *Pseudomonas* ve *Stenotrophomonas* türleri etken olduğunda seftazidim ve aminoglikozid kombinasyonu uygun bir seçenektir (Szeto, 2017). Kinolon grubu antibiyotiklerin gram negatif bakterilere karşı etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, enterik bakterilerde %10'dan daha yüksek oranlarda kinolon direnci bulunuyorsa bu grup antibiyotikleri kullanmaktan kaçınılmalıdır. Kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi gözden geçirilmelidir. *P.aeruginosa'*ya bağlı peritonit yüksek oranlarda tedavi başarısızlığı ve relaps ile ilişkilidir ve genellikle antibiyotik tedavisine ek olarak kateterin çekilmesi gerekmektedir (Bush & Levison, 2019). *S.aureus* ve *P.aeruginosa'*ya bağlı peritonitlerde, dirençli mikroorganizma üremesi varlığında, tekrarlayan peritonit öyküsünde tedavi süresinin en az üç haftaya uzatılması gerektiği hatırlanmalıdır (Bush & Levison, 2019; Szeto, 2017). Hastaların çoğunda antimikrobiyal tedaviye başlandıktan sonra, 48-96 saat içinde klinik yanıt alınmaktadır. Eğer peritonit bulgu ve semptomları tedavi başlangıcından 96 saat sonra devam ediyorsa tekrar değerlendirme yapılmalıdır, mutlaka dirençli mikroorganizmalar, fungal ve mikobakteriyel etkenler veya diğer intraabdominal sebepler düşünülmelidir (Bush & Levison, 2019).

Polimikrobiyal enfeksiyon, peritoneal diyalizle ilişkili peritonit vakalarının yaklaşık yüzde 1 ila 4'ünde bildirilmiştir (Kim vd., 2004). Çoklu enterik mikroorganizmalara bağlı peritonit varlığında, iskemik bağırsak hastalıkları veya divertiküler hastalıklar gibi eşzamanlı bir karın içi patolojileri araştırılmalıdır (Kern vd., 2002). Böyle bir durumda geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi planlanırken aneorob etkenlerin de kapsanması gerekir (Szeto, 2017).

Periton diyalizi hastalarında 24 saatte kültürde üreme olmaması durumunda, hem gram negatif, hem de gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde olan tedavi rejimleri, iki hafta verilmelidir (Bush & Levison, 2019). Klinik yanıt olmaması durumunda mantar ve mikobakteriyel etkenler için kültürler tekrarlanmalıdır (Szeto, 2017).

Genellikle *C.albicans*'a bağlı olan fungal peritonitler, önceleri amfoterisin B ile tedavi edilmekte iken, günümüzde ekinokandinler, özellikle daha önce azol grubu antifungal ajan kullanmış olanlarda, başlangıç tedavisinde tercih edilmektedir. Hastaların tedavisi, klinik olarak stabil olduğunda ve duyarlı olduğu tespit edildiğinde flukonazol ile değiştirilmelidir. Kritik olmayan hasta grubuna, tedavide flukonazol tercih edilebileceği bilinmektedir. Küf izole edildiğinde, amfoterisin B başlanmalıdır, *Aspergillus* spp. için oral vorikonazol da bir seçenek olarak hatırlanmalıdır. *Fusarium* spp. gibi bazı küflerin amfoterisin B'ye dirençli olabileceği hatırlanmalıdır. SAPD'ne devam edilecekse amfoterisin B, intraperitoneal verilmelidir fakat bu uygulama karın ağrısına, inflamasyon ve adezyona sebep olabilir. SAPD'ne bağlı fungal peritonitte, çoğu hastada kateter çıkarılmadan tedaviye yanıt alınamamaktadır ve kateter çıkarıldıktan sonra intravenöz amfoterisin B 10 gün daha verilmelidir. Oral veya intravenöz flukonazol, periton sıvısına yeterli düzeyde penetre olduğundan kateter çıkarıldıktan sonra duyarlı suşların tedavisinde başarı ile kullanılabilir. Flusitozin azotemik hastalarda ölümcül kemik iliği ve kolon toksisitesi nedeniyle kullanılmamalıdır (Bush & Levison, 2019).

Tüberküloz nadir bir peritonit sebebidir ve tanı konulması için klinik şüphe olması durumunda kültür tekniklerine özellikle dikkat etmek gerekir. Standart antitüberküloz tedavi verilmekle birlikte, diyaliz hastalarında streptomisin ve etambutol genellikle önerilmemektedir (Szeto, 2017).

Rutin peritoneal lavaj, fibrinolitik ajanların kullanımı, intraperitoneal immünglobulin kullanılması gibi antimikrobiyal dışı uygulamaların faydası gösterilmemiştir ve tedavide yeri yoktur. Peritonit tanısı alan hastalarda periton diyalizini durdurmanın faydası saptanmamıştır, diyalize devam edilmemesi durumunda periton yüzeyinde hasar gibi komplikasyonlar görülebilir (Bush & Levison, 2019).

Antibiyotik dozu ve uygulaması

Hasta septik görünmüyorsa, antibiyotiklerin intraperitoneal yolla uygulanması tercih edilmelidir. İntraperitoneal uygulama optimal lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlar. Aynı zamanda antibiyotiklerin sistemik yan etkilerinden kaçınılmış olur. İntraperitoneal uygulamada antibiyotikler ya sürekli (her bir değişimde) ya da aralıklı olarak (günde bir değişimde) uygulanabilir. Kullanım kolaylığı nedeniyle aralıklı dozlama ile tedaviye başlanıp, hasta aralıklı dozlamaya cevap vermiyorsa sürekli dozlamaya geçilmelidir. Bununla birlikte, birçok klinisyen sürekli dozlama ile tedaviye başlar. Aralıklı ve sürekli intraperitoneal doz rejimleri benzer tedavi başarısızlığı ve nüks oranlarına sahiptir (Ballinger vd., 2014). Uygulamada önerilen antibiyotikler ve dozları Tablo 1'de verilmiştir (Li vd., 2010).

Tablo 1. *Periton diyalizi hastalarında sürekli ve aralıklı uygulama için intraperitoneal antibiyotik doz önerileri*

	Aralıklı uygulama[a] (Günde bir kez, değişim başına)	Sürekli uygulama[b] (Tüm değişimlerde)
Sefalosporinler		
Sefazolin Sefalotin Sefradin	15 mg/kg	YD: 500 mg/L iD: 125 mg/L
Sefepime	1 gr	YD: 500 mg/L iD: 125 mg/L
Seftazidime	1-1.5 gr	YD: 500 mg/L iD: 125 mg/L
Seftizoksim	1 gr	YD: 250 mg/L iD: 125 mg/L
Penisilinler		
Amoksisilin	VY	YD: 250-500 mg/L iD: 50 mg/L
Ampisilin Oksasilin Nafsilin	VY	iD: 125 mg/L
Penisillin G	VY	YD: 50000 Ünite iD: 25000 Ünite
Azlosilin	VY	YD: 500 mg/L iD: 250 mg/L
Aminoglikozitler		
Amikasin	2 mg/kg	YD: 25 mg/L iD: 12 mg/L
Gentamisin Tobramisin Netilmisin	0.6 mg/kg	YD: 8 mg/L iD:4 mg/L
Kinolonlar		

Siprofloksasin	VY	YD: 50 mg/L iD:25 mg/L
Diğerleri		
Aztreonam	VY	YD: 1000 mg/L iD:250 mg/L
Daptomisin	VY	YD: 100 mg/L iD:20 mg/L
Linezolid	200-300 mg/gün oral	
Teikoplanin	15 mg/kg	YD: 400 mg/L iD:20 mg/L
Vankomisin	15-30 mg/kg, 5-7 günde bir kez	YD: 1000 mg/L iD:25 mg/L
Antifungaller		
Amfoterisin	Uygun değil	1.5 mg/L
Flukonazol	200 mg intraperitoneal, 24-48 saatte bir kez	
Kombinasyonlar		
Ampilin/sulbaktam	2gr, 12 saatte bir kez	YD: 1000 mg/L iD:100 mg/L
İmipenem/silastatin	1 gr, 12 saatte bir kez	YD: 250 mg/L iD:50 mg/L
Trimetoprim/sulfametoksazol	960 mg oral, 12 saatte bir kez	

[a] *En az 6 saat peritonda kalacak şekilde günün en uzun bekleme süresinde uygulanmalıdır*

[b] *İdrar çıkışı >100 mL/ gün olan hastalarda doz %25 artırılmalıdır.*

VY: veri yok

YD: Yükleme dozu

İD: İdame dozu

Tedaviye başlanılan hastalarda semptomların stabil olduğundan ve iyileşmeye başladığından emin olmak için hastanın klinik yanıtı günlük olarak izlenir. Tedaviye başlandıktan sonraki 48 saat içinde klinik düzelme gözlenmeli ve sıvının bulanıklığı azalmalıdır (Li vd., 2010). Bu nedenle tedavinin 48. saatinde sıvıdan mikroskobik inceleme yapılmalı ve hücre sayısı kontrol edilmelidir. Hücre sayısında düzelme olmaması, tedaviye yanıtın iyi olmadığını gösterir. Böyle durumlarda, aralıklı dozdan sürekli doza geçilebilir veya antibiyotik değişikliği düşünülebilir (Chow vd., 2006).

Kateter çıkarılma endikasyonları

Hastaların %10-20'sinde kateterin çıkarılması gerekmektedir (Bush & Levison, 2019). Beş günlük uygun antibiyotik tedavisine rağmen sıvıda bulanıklık devam eder, hücre sayısı artar veya klinik yanıt istenildiği gibi olmazsa kateter çekilmelidir (Chow vd., 2006). Tablo 2'de kateter çekilme endikasyonları listelenmiştir (Bush & Levison, 2019).

Tablo 2. *Kateter çıkarılma endikasyonları*

Beş gün içinde uygun antibiyotiklere cevap vermeyen refrakter peritonit
Bir antibiyotik kürünü tamamladıktan sonraki dört hafta içinde aynı mikroorganizma ile tekrarlayan peritonit atağı geçirmesi
Fungal, mikobakteriyel veya *P. aeruginosa* peritoniti
Persistan kateter çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu
İntraperitoneal abse
Kateter işlev bozukluğu

Kateterin çıkarıldığı ciddi peritonit vakalarında, periton diyalizinin durdurulması gerekebilir. Refrakter peritoniti olan hastalarda kateterin erken çıkarılması mortaliteyi azaltır ve peritoneal membrana zarar verebilecek uzun süreli peritonit ataklarını önler (Siva vd., 2009). Kateter çıkarıldıktan sonra tedaviye iki hafta daha devam edilmelidir. Diyalizatın steril olduğu gösterilirse, tekrarlayan peritonit için eş zamanlı kateter çıkarılıp yeni bir kateter takılabilir. Refrakter peritonit, fungal peritonit veya karın içi patoloji ile ilişkili peritonit için eş zamanlı kateter replasmanı mümkün değildir. Bu durumlarda, kateterin çıkarılması ile yeni kateter yerleştirilmesi arasında en az dört haftalık bir süre olmalıdır (Szeto, 2017).

Peritoniti önlemek için öneriler

SAPD yapan hastalarda, peritonit gelişiminin önlenmesi, morbidite ve mortalitede artışa sebep olması nedeniyle, önemlidir (Yılmaz vd., 2019). Periton diyalizi sırasında oral veya intraperitoneal antibiyotik kullanılmasının peritoniti önlediği gösterilememiştir (Bush & Levison, 2019). Fakat periton diyalizi kateteri yerleştirmesi önce tek doz antibiyotik kullanımı, kateter çıkış yeri ve/veya intranazal topikal antibiyotik kullanımı, teknik hatalardan sonra transfer setinin değiştirilmesi önerilmektedir. Kateter çıkış yeri veya intranazal mupirosin uygulamasının çıkış yeri enfeksiyonu azalttığı kanıtlanmasına rağmen, SAPD ilişkili peritonit insidansını anlamlı derecede düşürmediği gösterilmiştir. Ayrıca kolonoskopi, üst endoskopi ve jinekolojik girişimlerden üç gün önce diyaliz dozlarının artırılması, karnın boş olarak bekletilmesi ve antibiyotik profilaksisi verilmesi önerilmektedir. Dental girişimler de, bakteriyemi ve peritonit riski taşıdığından, öncesinde antibiyotik profilaksisi verilmelidir (Yılmaz vd., 2019). Titanyum adaptörler, dezenfektan içeren bağlantı sistemleri, sıralı filtreler gibi çeşitli araçlar peritonit sıklığını azaltabilir, fakat maliyeti artırmaktadır (Bush & Levison, 2019).

Prognoz

Peritonitte, antibiyotik tedavisi ile iyileşme oranları % 60-90 arasındadır. Tünel ve kateter çıkış yeri enfeksiyonu ile ilişkili peritonitler genellikle tedaviye dirençlidir. Peritonitlerde sepsis riski %1-2 gibi düşük oranlardadır. Peritonit sonrasında peritoneal yapışıklıklar ve skleroz gelişebilir.

Bu da etkin periton boşluğunun ve periton yüzey alanının kaybına neden olarak ileriye dönük periton diyalizinin devam ettirilmesini engeller. Peritonit tedavisinde amaç kateterin değil peritonun korunmasıdır. Kateter çekilmesi peritonite bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında ve peritonun korunmasında önemlidir. Periton diyalizi ilişkili peritonite bağlı mortalite yüzde 3.5-10 arasındadır. Fungal peritonitler mortalite riski en yüksek tablo olarak karşımıza çıkarken, gram-negatif mikroorganizmalar ve *S. aureus* ile ilişkili peritonitlerde de mortalite riski artmaktadır. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz veya karbapenemaz üreten gram negatif mikroorganizmalara bağlı peritonit, daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (Yılmaz vd., 2019; Boudville vd., 2012)

KAYNAKLAR

Bakan, A., Oral, A., Kostek, O., Ecder, S. A., & Odabaş, A. R. (2016). An unusual case of peritonitis after vaginal leak in a patient on peritoneal dialysis. *Nefrologia*, *36*(1), 85–86. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.08.006

Ballinger, A. E., Palmer, S. C., Wiggins, K. J., Craig, J. C., Johnson, D. W., Cross, N. B., & Strippoli, G. F. (2014). Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD005284. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005284.pub3

Boudville, N., Kemp, A., Clayton, P., Lim, W., Badve, S. V., Hawley, C. M., McDonald, S. P., Wiggins, K. J., Bannister, K. M., Brown, F. G., & Johnson, D. W. (2012). Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, *23*(8), 1398–1405. https://doi.org/10.1681/ASN.2011121135

Bush, L. M., Levison, M. E. (2019). Peritonitis and Intraperitoneal abscesses. In J. E. Bennett, R. Dolin, & M. J. Blaser (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (8th ed., pp. 1009-1036). Elsevier Saunders.

Chow, K. M., Szeto, C. C., Cheung, K. K., Leung, C. B., Wong, S. S., Law, M. C., Ho, Y. W., & Li, P. K. (2006). Predictive value of dialysate cell counts in peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(4), 768–773. https://doi.org/10.2215/CJN.01010306

Dunmire, R. B., 3rd, & Breyer, J. A. (1991). Nontuberculous mycobacterial peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review of diagnostic and therapeutic strategies. *American Journal of Kidney Diseases,* 18(1), 126–130. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80303-9

Eisele, G., Adewunni, C., Bailie, G. R., Yocum, D., & Venezia, R. (1993). Surreptitious use of antimicrobial agents by CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International*, *13*(4), 313–315.

Engin, A., Elaldi, N., Bakır, M., Dökmetaş, İ., Kaya, Ş., Candan, F. (2006). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastaları ve peritonit: 53 epizotun incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 28(1), 11-15.

Gadola, L., Poggi, C., Dominguez, P., Poggio, M.V., Lungo, E., Cardozo, C. (2019). Risk factors and prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis. *Peritoneal Dialysis International*, 39(2), 119-25. https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00287

Fontán, M. P., Rodríguez-Carmona, A., Galed, I., Iglesias, P., Villaverde, P., & García-Ureta, E. (2003). Incidence and significance of peritoneal eosinophilia during peritoneal dialysis-related peritonitis. *Peritoneal Dialysis International*, *23*(5), 460–464.

Gupta, B., Bernardini, J., & Piraino, B. (1996). Peritonitis associated with exit site and tunnel infections. *American Journal of Kidney Diseases*, *28*(3), 415–419. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90500-4

Keane, W. F., Bailie, G. R., Boeschoten, E., Gokal, R., Golper, T. A., Holmes, C. J., Kawaguchi, Y., Piraino, B., Riella, M., Vas, S., & International Society for Peritoneal Dialysis (2000). Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Peritoneal Dialysis International, 20*(4), 396–411.

Kern, E. O., Newman, L. N., Cacho, C. P., Schulak, J. A., & Weiss, M. F. (2002). Abdominal catastrophe revisited: the risk and outcome of enteric peritoneal contamination. *Peritoneal Dialysis International*, *22*(3), 323–334.

Kim, D. K., Yoo, T. H., Ryu, D. R., Xu, Z. G., Kim, H. J., Choi, K. H., Lee, H. Y., Han, D. S., & Kang, S. W. (2004). Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Peritoneal Dialysis International, 24*(5), 424–432.

Koopmans, J. G., Boeschoten, E. W., Pannekeet, M. M., Betjes, M. G., Zemel, D., Kuijper, E. J., & Krediet, R. T. (1996). Impaired initial cell reaction in CAPD-related peritonitis. *Peritoneal Dialysis International,* 16, S362–S367.

Lewis, S. L. (1991). Recurrent peritonitis: evidence for possible viral etiology. *American Journal of Kidney Diseases*, *17*(3), 343–345. doi:10.1016/s0272-6386(12)80485-9

Li, P. K., Szeto, C. C., Piraino, B., Bernardini, J., Figueiredo, A. E., Gupta, A., Johnson, D. W., Kuijper, E. J., Lye, W. C., Salzer, W., Schaefer, F., Struijk, D. G., & International Society for Peritoneal Dialysis (2010). Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Peritoneal Dialysis International*, *30*(4), 393–423. https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00049

Li, P. K., Szeto, C. C., Piraino, B., de Arteaga, J., Fan, S., Figueiredo, A. E., Fish, D. N., Goffin, E., Kim, Y. L., Salzer, W., Struijk, D. G., Teitelbaum, I., & Johnson, D. W. (2016). ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Peritoneal Dialysis International, 36*(5), 481–508. https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00078

Lye, W. C. (2004). Empirical treatment of CAPD peritonitis: to each his own?. *Peritoneal Dialysis International, 24*(5), 416–418.

Mujais S. (2006). Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney International,* (103), S55–S62. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001916

Oliveira, L. G., Luengo, J., Caramori, J. C., Montelli, A. C., Cunha, M., & Barretti, P. (2012). Peritonitis in recent years: clinical findings and predictors of treatment response of 170 episodes at a single Brazilian center. *International Urology and Nephrology*, *44*(5), 1529–1537. https://doi.org/10.1007/s11255-011-0107-7

Perez, F. M., Rodriguez-Carmona, A., Garcia-Naveiro, R., Rosales, M., Villaverde, P., & Valdes, F. (2005). Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International,* 25(3), 274-84.

Piraino, B., Bailie, G. R., Bernardini, J., Boeschoten, E., Gupta, A., Holmes, C., Kuijper, E. J., Li, P. K., Lye, W. C., Mujais, S., Paterson, D. L., Fontan, M. P., Ramos, A., Schaefer, F., Uttley, L., & ISPD Ad Hoc Advisory Committee (2005). Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Peritoneal Dialysis International*, *25*(2), 107–131.

Sipahioğlu, M.H., Aybal, A., Unal, A., Tokgoz, B., Oymak, O., Utas, C. (2008). Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Peritoneal Dialysis International,* 28(3), 238-45.

Siva, B., Hawley, C. M., McDonald, S. P., Brown, F. G., Rosman, J. B., Wiggins, K. J., Bannister, K. M., & Johnson, D. W. (2009). Pseudomonas peritonitis in Australia: predictors, treatment, and outcomes in 191 cases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(5), 957–964. https://doi.org/10.2215/CJN.00010109

Spalding, D. R., & Williamson, R. C. (2008). Peritonitis. *British Journal of Hospital Medicine,* 69(1), M12–M15. https://doi.org/10.12968/hmed.2008.69.Sup1.28050

Szeto, C. C., Wong, T. Y., Chow, K. M., Leung, C. B., & Li, P. K. (2003). The clinical course of culture-negative peritonitis complicating peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases*, *42*(3), 567–574. https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00790-x

Szeto, C. C. (2017). Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients. In A. R. Nissenson & R. N. Fine (Eds.), *Handbook of Dialysis Therapy* (5th ed., pp. 435-447). Elsevier.

Tekin Koruk, S., Yetkin, M.A., Koruk, İ., Erdinç, F.Ş., Şahan, S., Tülek, N., Demiröz, A.P., Duranay, M. (2006). Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda gelişen peritonit ataklarının değerlendirilmesi. *Flora*, 11(1), 24-31.

Voinescu, C. G., & Khanna, R. (2002). Peritonitis in peritoneal dialysis. *The International Journal of Artificial Organs*, *25*(4), 249–260.https://doi.org/10.1177/039139880202500402

Whitty, R., Bargman, J. M., Kiss, A., Dresser, L., & Lui, P. (2017). Residual Kidney Function and Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis Treatment Outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology, 12*(12), 2016–2022. https://doi.org/10.2215/CJN.00630117

Yılmaz, M., Sevinç, M., Aykent, M.B., & Ünsal, A. (2019). Periton diyalizi ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyonları önleyici yaklaşımlar. In A. Ünsal (Ed). *Periton Diyalizi*. (1st ed. pp. 45-50). Türkiye Klinikleri.

Bölüm 55

PRETERM BEBEĞİ OLAN ANNELERİN EMZİRME ÖZ-YETERLİLİĞİNİN ANNE SÜTÜ DANIŞMANLIĞI İLE GÜÇLENDİRİLMESİ

Gülsün KOCAGÖZ ACAR[1]

Müge SEVAL[2]

1 Yüksek Lisan Öğrencisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, gulsunkocagoz6792@gmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, sevalmuge@gmail.com

GİRİŞ

Dünden bugüne tıp dünyasına yön veren İbn-i Sina el-Kanun fi't-Tıb kitabında yenidoğan hakkında "Bebek mümkün olduğunca anne sütü ile beslenmelidir. Çünkü o, bebeği büyüten, kana en yakın ve doğal olarak büyüyüp gelişme için en uygun olan besindir. Annenin göğsünde kan süte dönüşür. Bebek için yararlıdır ve onun yapısı için cazip ve kabul edilebilir özelliktedir."şeklinde bahseder (Sina, 1995). Anne sütü, milyonlarca yıllık evrimin bir sonucu olarak, bebeklerin gereksinimlerine tam olarak uyan bebekler için mükemmel bir besindir(Andreas *et al*., 2015).

Yenidoğanın normal beslenme şekli emzirmedir(Watson, 2017). Yenidoğanların anne sütünü alabilmesi için başarılı emzirme gereklidir(Yilmaz *et al*., 2014). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü(WHO), Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuk Acil Yardım Fonu ve Amerikan Pediatri Akademisi(UNICEF) ve Amerikan Pediatri Akademisi(AAP) doğum yapan her kadına 6 ay boyunca emzirmeyi tavsiye eder (Kronborg *et al*., 2015). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları(TNSA) 2013 raporuna göre yenidoğanların %50'sinin doğumdan sonraki bir saat içinde emzirmesi başlatılmıştır. Aynı raporda bebeklerin sadece %58'i doğumdan sonraki 2 ay boyunca yalnızca anne sütü ile beslenmektedir, 4-5 aylık bebeklerde bu yüzde %10'a kadar inmektedir(TNSA, 2013).

Preterm bebekler gelişimlerini tamamlamadan doğdukları için postnatal dönemde birçok sorunla karşılaşırlar. Bu sorunların en önemlilerinden biri de gastrointestinal sistem sorunlarıdır.Emme-yutma koordinasyonlarının yetersiz olması, uykuya dalış hızlarının hızlı olması, yağ ve glikojen depolarının yetersiz olması, aspirasyon riskinin fazla olması, emme güçsüz olması prematüre bebeklerin beslenmesindeki en temel sorunlardır(Taş *et al*., 2014, Özdoğan *et al*., 2014).

Emzirme öz yeterliliği, bir kadının bebeğini emzirebilme yeteneğine olan güvenini ifade eder (Aghdas *et al*., 2014). Öz-yeterliliği yüksek olan annelerin; emzirmeyi seçmesi, zorlukla karşılaştıklarında mücadele etmesi, her koşulda kendini cesaretlendirmesi ve pozitif düşünmesi beklenir (Chan *et al*., 2016). Doğumdan sonraki günlerde emzirme sorunları yaygın olarak görülür. Bu nedenle annelerin emzirmeyi bıraktıkları sıkça karşılaşılan durumlardandır. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının anne sütünün yetersiz algılanmasına ilişkin faktörleri saptamasında önemli rolü vardır. Sağlık çalışanları anneyi emzirme konusunda desteklemeli ve anne sütünün üstünlükleri konusunda anneyi bilgilendirmelidir (Huang *et al*., 2019).

PRETERMLİĞİN TANIMI VE PRETERMLİĞE İLİŞKİN DÜNYA VE TÜRKİYE İSTATİSTİKLERİ

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) prematüreliği; son adet tarihinden başlayarak 37 gebelik haftasını tamamlamadan doğan bebek olarak

tanımlamıştır (Özlü & Tunç, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce canlı doğan bebekler olarak tanımlar. Dünya Sağlık Örgütü gebelik yaşına göre erken doğumları sınıflandırmıştır.28 gebelik haftasından az doğan bebekleri ileri prematüre, 28-32 gebelik haftasında doğmuş bebekleri orta prematüre ve 32-37 gebelik haftasında doğmuş bebekleri geç prematüre olarak sınıflandırmıştır (Bhatia, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl 15 milyon bebek erken doğmaktadır ve preterm doğum komplikasyonları nedeniyle her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk ölmektedir. Erken doğumların % 60'ından fazlası Afrika ve Güney Asya'da gerçekleşir. Gelişmekte olan ülkelerde bebeklerin% 12'si, gelişmiş ülkelerde ise % 9'u erken doğmaktadır. Erken doğum sayısının fazla olduğu ülkeler sıralamasında Hindistan, Çin, Nijerya, Pakistan ve ABD ilk on ülke arasındandır (Bhatia, 2017). Türkiye ise bu sıralamada yüzde 12 ile 53.sıradadır (Bhatia, 2017, Batman & Şeker, 2019).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları 2013 raporuna göre ülkemizde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı yüzde 10,4' tür (TNSA, 2013). Küresel olarak, prematüre doğum beş yaş altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Türkiye'de yenidoğan ölümlerinin sayısı binde 8'dir. Bin canlı prematüre doğumda ölen bebek sayısı ise 2,4'tür (Bhatia, 2017).

Emzirmenin Bebek Beslenmesindeki Önemi

Emzirme, anne ve bebeğinin fizyolojik ve psikolojik sağlığı açısından en uygun beslenme şeklidir (Irmak, 2016). Emzirme, anne-bebek için kapsamlı ve köklü faydalar sağlar ve son derece etkili sağlık önlemi olarak kabul edilir. Doğumdan sonra emzirmenin başlatılması anne-bebek bağını arttırır. Anne-bebek bağı, anne ve çocuk arasındaki temel ilişkinin gelişimi anlamına gelir. Bağlanma süreci hem bebekte hem de annede meydana gelir ve çocuğun gelecekteki gelişimi için yadsınamaz etkileri vardır (Kaur & Kumar, 2011). Bebek, anne ile bağ kurduğunda güvenlik ve koruma hissi gelişir, güven ilişkisi ortaya çıkar. Bebek tüm temel ihtiyaçlarını karşılamak için anneye güvenir. Emzirmeyle oluşan bağlanma, annede oksitosin salınımını uyarır, süt üretimi hızlanır. Anne ve bebek arasındaki göz teması anne-bebek bağının bir öncüsüdür. Göz teması doğum sonrası dönemde annenin duygu durumunda önemli rol oynar (Barker, 2017).

Emzirmenin, çocukluk çağında bulaşıcı hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitenin azalması gibi iyi bilinen kısa vadeli faydaları vardır. Yapılan araştırmalarda, emzirmeninyaşamın ilk iki yılında bulaşıcı hastalıklardan ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını gözlemlenmiştir. Yaşamın ilk 6 ayında emzirmenin çocukluk çağı ishalleri, solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal ve alerjik hastalıklardan kaynaklanan morbidite-

yi, büyüme üzerinde olumsuz bir etkisi olmadan azalttığı doğrulanmıştır (Horta & Victoria, 2013).

Emzirmenin anneler üzerinde uzun vadeli sonuçları arasında meme kanseri ve yumurtalık kanseri oranlarında azalma, obesite oranlarında düşme, tip 2 diyabet ve kalp hastalıklarında azalma, doğum sonu depresyonunda azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bebeklerini emziren anneler, bebeklerini emzirmeyen annelere kıyasla 6 yıl sonra ortalama 8 kg daha hafif olduğu gözlemlenmiştir (Low, 2016).

Emzirmenin mali açıdan da aile bütçesine önemli katlısı vardır. Annelerin en az 3 ay bebeğini sadece anne sütüyle beslediğinde 300 dolar kazanç sağlamaktadır(Topal, 2017). Ayrıca emzirme yetersizliğinde, hastaneye yatışın sıklaşması ve sağlık masraflarının artışı gibi sağlık sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Araştırmalarda ABD'deki bebeklerin%80'inin yalnızca anne sütüyle beslendiğinde her yıl 741 ölümün önleneceğini tahmin ediyor ve yılda 10,5 milyar dolar tasarruf edileceği tahmin edilmektedir(Brodrib, 2011).

Son yıllarda emzirmenin önemine dair farkındalık dünya çapında artmıştır. 1989 tarihli ortak bildirgede, WHO ve UNICEF emzirmenin başlatılmasını ve sürdürülmesini desteklemek için "Başarılı Emzirmeye On Adım" geliştirdi (Özsoy & Aksu, 2019). 1991 yılında Bebek Dostu hastaneler programını başlattı. Bu program " Başarılı Emzirmede On Adım" ilkeleriyle doğumdan sonra bebeğin anne sütüyle beslenmesi, emzirmeye teşvik etme ve anneleri emzirme konusunda desteklemeyi amaçlamaktaydı. 1991 yılından bu yana birçok hastane "Bebek Dostu" hastane unvanını almak için çabalamaktadır. Türkiye' de 1991 yılından 2018 Ekim ayı sonuna kadar toplamda 1257 hastane Bebek Dostu hastane unvanını almıştır (TAÇRE, 2018). Bebek Dostu hastane programı emzirmeyi koruyan, teşvik eden ve destekleyen uygulamaları yaymak için küresel bir çabadır. Bebek Dostu hastane programının hizmete girmesinden bu yana, 156 ülkede 20.000'den fazla hastane bebek dostu olarak belirlenmiştir (Saadeh & Casanovas, 2009).

Preterm Bebeklerde Anne Sütünün Niteliğinde Meydana Gelen Değişimler

Anne sütü bileşimi değişkendir. Anne sütünün protein içeriği doğumdan 6 hafta sonra kolostrum içeriğinin yarısı olur.Erken doğum yapan annelerin sütü, protein içeriği yönünden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Preterm ve term süt protein değerleri arasındaki fark 0.2 g / dL' dir. 3. aydan sonra term süt preterm süt ile aynı protein içeriğine sahiptir (Gidrewicz & Fenton, 2014).

Prematüre bebek annelerinin sütü, preterm bebeklerin eksikliklerini ve olası risklerini tamamlayacak biçimde term bebeklerin sütünden fark-

lıdır. Prematüre annenin kolostrumunda total protein, Ig A, Ig M, Ig G, lizozim, laktoferrin oranları daha fazladır(Tablo1). Bu nedenle doğumdan hemen sonra kolostrum preterm bebeğe verilmeye başlanmalıdır. Prematüre annenin sütünde, prematürenin gereksinimlerinin artmasına yönelik protein, uzun zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri, kısa zincirli yağ asitleri, sodyum, klorid, magnezyum, demirin oranı term süte göre yüksektir. Bu nedenle prematüre bebekler kendi annelerinin sütüyle daha hızlı ve uyumlu büyürler. Prematüre bebekler doğumdan itibaren kendi annelerinin sütüyle beslendiklerinde flora gelişimi, bağışıklık sistemi ve nörogelişimsel gelişimi olumlu yönde etkilenir. Ayrıca preterm bebekler kendi annelerinin sütüyle beslendiklerinde NEK ve sepsise karşı koruyucu etkisi vardır. Preterm anne sütünün gastrointestinal sistemi olgunlaştırıcı etkisi olduğundan beslenme sonrası az rezidü olması, beslenmenin kontrollü ve hızlı olarak artırılması preterm bebeğin daha erken enretal beslenmeye geçmesini sağlar (Özek & Bilgen, 2018).

Term süt ve erken anne sütü arasındaki bileşimsel farklılıklar, gebeliğin erken sonlanması, değişken hormon profili, süt sağmanın başlamasındaki gecikme, maternal anksiyete ve azalan süt akışı gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanır (Bhatia, 2013).

Tablo1: Term ve prematüre anne sütünün kolostrum içeriklerinin karşılaştırılması

İçerik	**Preterm Kolostrum**	**Term Kolostrum**
Total Protein(gr\l)	0,43±1,3	0,31±0,05
Ig A (mg\gr protein)	310,5±70	168,2±21
Ig G (mg\gr protein)	7,6±3,9	8,4±1
Ig M (mg\gr protein)	39,6±23	36,1±16
Lizozim (mg\gr protein)	1,5±0,5	1,1±0,3
Laktoferrin (mg\gr protein)	165±37	102±25

Preterm Bebeklerde Anne Sütü Almaya İlişkin Yaşanan Sorunlar

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde solunumu stabilize ettikten sonra en fazla görünen sorun bebeğin enteral beslenmeye başlamasıdır. Prematüre bebeklerde doğumdan sonra gastrointestinal sistemin immatür olmasıyla yeterli beslenmenin sağlanması güçtür. Yenidoğanın beslenmesi malnütrisyonun önlenmesi ve nörogelişimi için önemlidir. Yenidoğanın beslenmesi doğumdan sonra en erken dönemde başlanmalıdır (Yiğit, 2016).

Preterm yenidoğanların mide kapasitelerinin küçük olması, gastroözefageal kapakçığın immatür olması, bağırsak hareketlerinin yetersiz olması, emme-yutma koordinasyonunun olmaması, gastroözefageal reflünün olması, mide sindiriminin yavaş olması, NEK riskinin yüksek olması prematüre bebeğin beslenmesini zorlaştırmaktadır(Özek & Bilgen, 2018).

Yenidoğanın respiratuvar distres sendromu oksijen ve enerji harcamasının artmasına neden olur. Bu nedenle respiratuvar hastalığı olan pretermler beslenmeyi tolere edemez, beslenmenin artırılmasını geciktirebilir. Kardiyak hastalığı olan pretermlerin sıvı alımı kısıtlı olduğundan hedeflenen beslenme gereksinimini karşılamak güçtür. Pretermlerin bu nedenle enerji ve kalori oranının fazla olduğu beslenme planı uygulanmaktadır. Enerji harcamasını azaltmak için aralıklı orogastrik tüple beslenmeye başvurulabilir. Kronik akciğer hastalığı olan pretermlerde karbondioksit oluşumunu azaltmak için besin içeriğinin enerji oranının fazla, karbonhidrat ve yağ içeriğinin az olması gerekmektedir. Kronik akciğer hastalığı olan pretermlerin emme refleksi immatürdür ve bu durum hastanede uzun yatmayı gerektirebilir. Nekrotizan enterokolit preterm yenidoğanların yaşamını tehdit eden başlıca sorunlarından biridir. Pretermlerde beslenme intoleransı, besin sindiriminin güçlüğüyle ortaya çıkan enteral

beslenme planının değişmesi olarak tanımlanır. Bağırsak nekrozu, perforasyonu ve inflamasyonuyla karakterizedir. Preterm bebeklerin bağırsak immatüritesi nedeniyle anne sütüyle beslenme NEK açısından koruyucudur. Gastroözefageal reflü preterm yenidoğanlarda görülen sorunlardan bir diğeridir. Oral beslenen pretermlerin aspirasyon riski vardır. Bu nedenle kıvam artırıcı ürünler kullanılmalıdır. Ayrıca pretermlerin cerrahi işleme maruz kalmaları da enteral beslenmeyi geciktirebilir. Beslenmenin ne zaman başlayacağı ve miktarı cerrahi müdahaleye göre değişmektedir (Törüner & Altay, 2013, Boxwell, 2016).

EMZİRME ÖZ-YETERLİLİK ALGISI

Albert Bandura'nın Sosyal Bilişsel Kuramı

Öz-yeterlik, Bandura (1997) tarafından açıklanan Sosyal Bilişsel Kuramın bir parçası olan bir kavramdır. Öz-yeterlilik, kişinin belirli kazanımları üretmek için gereken eylem planlarını düzenleme ve yürütme yeteneklerine olan inançlarıdır (Albert, 1997). Öz yeterlilik algısı, bireyin hedefe ulaşmak için gerekli görevleri yapabileceğine ne kadar inandığına bağlıdır (McCarter-Spaulding, 2009). Birey davranışını başarılı bir şekilde yürütebileceğine inanmadığı sürece performansı başarıyla sonuçlanmaz. Öz-yeterlilik inancı yüksek olan bireyler, belirledikleri hedefleri gerçekleştirmede daha kararlı davranış gösterirler. Başarılı olmayan bir deneyimle karşılaştıklarında yeniden motive olmaları kısa sürer (Tokat, 2013, Şahin, 2014).

Bandura' ya göre kişinin öz-yeterlilik algısına etki eden dört faktör bulunmaktadır. Bunlar; davranışa özgü bireyin önceki deneyimleri, davranışa ilişkin diğer bireylerin deneyimlerine tanık olma, davranışa ilişkin çevrenin desteği ve davranışa özgü bireyin psikolojik durumudur.

Davranışa özgü bireyin önceki deneyimleri: Kişinin davranışa özgü daha önceki deneyimleri öz-yeterlilik inancında önemli bir etkendir. Kişinin daha önceki başarılı deneyimleri davranışa özgü sağlam bir öz-yeterlilik inancı oluştururken, başarısız olunan deneyimler öz-yeterlilik inancını zayıflatır. Kişi davranışı daha önce kolay ve emeksiz başarmışsa hızlı sonuç bekler ve başarısız olduğunda öz-yeterlilik inancı azalır. Fakat zorlukla karşılaşıp mücadeleyle etmişse çaba göstermesi gerektiğinin bilir. Bunun sonucunda öz-yeterlilik inancı artacaktır (Bandura, 1998).

Davranışa ilişkin diğer bireylerin deneyimlerine tanık olma: Davranışla ilgili kendi inançlarını kazanmanın ve güçlendirmenin ikinci yolu sosyal modellerin sağladığı dolaylı deneyimlerdir. Bireyler, model aldıkları kişilerin kendileriyle aynı durumdaki davranışa çaba gösterip başarılarını gözlemlemişse, kendisinin de başarabileceğine inanır. Başarısız olarak gözlem yapmışsa öz-yeterlilik inancı azalır (Bandura, 1998).

Davranışa ilişkin çevrenin desteği: Sosyal ikna, insanların başarılı olmak için gerekenlere sahip olduklarına dair inançlarını güçlendirmenin üçüncü bir yoludur. Birey, çevresi tarafından davranışı başarabileceği konusunda desteklenirse, daha fazla çaba gösterir. Bu süreçte desteklenmeyen bireyler yalnızlaşıp, davranışı gerçekleştirmekten vazgeçebilmektedir (Bandura, 1998).

Davranışa özgü bireyin psikolojik durumu: İnsanların psikolojik durumu davranışa özgü öz-yeterlilik inancını etkiler. Zor ve dayanıklılık gerektiren davranışlarda bireyler yorgunluklarını, ağrılarını davranışı gerçekleştirmede engel olarak algılarlar. Ruh hali, insanların davranışa ilişkin yargı ve inançlarını da etkiler. Pozitif ruh hali öz-yeterlilik inancını artırır, negatif ruh hali ise öz-yeterlilik inancını azaltır. Öz-yeterlilik inancının değiştirmenin dördüncü yolu, insanlarını streslerini azaltmak, olumsuz duygusal eğilimlerini değiştirmek ve fiziksel durumların yanlış yorumlanmasını düzeltmektedir (Bandura, 1998).

Emzirme Öz-Yeterlilik Kuramı

Albert Bandura'nın teorisini bir çerçeve olarak kullanarak Cindy-Lee Dennis 1999 yılında "Emzirme Öz-yeterlilik Kuramını" geliştirmiştir. Emzirme öz-yeterlilik algısı bir annenin bebeğini emzirmek için gerekli eylemleri düzenleyebileceği ve yürütebileceğine olan inancı olarak tanımlanmaktadır (Bandura, 1998).

Emzirme öz-yeterlilik algısı ; (a) annenin emzirmeyi seçip seçmediğine, (b) emzirme için ne kadar çaba gösterdiğine, (c) girişimlerde ne kadar ısrarcı olduğuna, (d) emzirmeyle ilgili düşünce kalıplarına, (e) emzirmenin beraberinde getirdiği zorluklara nasıl duygusal tepkiler verdiğine göre değişkenlik göstermektedir (Bandura, 1998).

Anneler bir davranışın, belirli bir sonuca ulaşmada yardımcı olacağına inanabilir ancak bu konuda kendilerine güveni azdır. Bu nedenle anne, davranışının başarılı bir şekilde yürüteceğine inanmadığı sürece performansı başarıyla sonuçlanmaz. Örneğin; bir anne formül mama takviyesinin gerekli olmadığının farkında olup, bebeğini emzirmede yetersiz ve bebeğinin yeterli süt alıp almadığına kararsız oluyorsa formül mama takviyesinden kaçınması pek olası değildir. Annelerin başarılı emzirmeyi gerçekleştirebilmesi için buna inanmalı ve gerekli özgüvene sahip olmalıdırlar(Bandura, 1998, Dennis, 2003).

Annelerin emzirme öz-yeterlilik algı ve yeterlilikleri dört bilgi kaynağından etkilenir. Bunlar; annenin önceki deneyimleri, annenin başkalarında gözlemlediği örnekler, anneye çevrenin desteği, emzirmeye yönelik annenin psikolojik durumudur(Şahin, 2014, Bandura, 1998).

Annenin önceki deneyimleri: Annenin emzirmeyle ilgili başarılı performansları öz-yeterliliğini artırırken, başarısız performansları öz-yeterliliğini azaltır. Bununla birlikte, algılanan öz-yeterlik sadece performansın sonucuna değil, aynı zamanda görevin karmaşıklığı, harcanan çaba, alınan yardıma da bağlıdır. Örneğin; bebeğini göğsüne doğru şekilde yerleştirmek gibi kolay algıladığı bir görevi zahmetsiz şekilde başaran bir anne, emzirme yeteneği hakkında çok fazla çıkarımda bulunmayabilir. Bunun tersine bebeğini doğru ve başarılı bir şekilde göğsüne tutturmak gibi karmaşık olarak algılanan bir görevde başarılı olmak annenin öz-yeterliliğini artırabilir. Gerçek deneyimin öz-yeterliliğe etkisi performans ve istenen sonuç hakkındaki bireysel yorumlarla değişebilir. Annenin performans ve istenen sonuçların başarılı yönlerine dikkat etmesi öz-yeterlilik algısını artırırken, başarısız yönlerine dikkat edilmesi öz-yeterlilik algısını azaltır (Bandura, 1998).

Annenin başkalarında gözlemlediği örnekler: Annenin çevresindeki rol modellerin performansları önemli bir bilgi kaynağıdır. Gözlemsel öğrenme özellikle deneyimsiz anneler için öz-yeterlilik algısı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin; arkadaşlarının ve aile üyelerinin başarılı bir şekilde emzirdiğini gözlemleyen bir annenin emzirmeyi seçmesi ve başarılı olması daha olasıdır. Daha önce hiç bebek emziren kadın görmeyen annelerin, emzirme hakkında gariplik ve utanç duygusu uyandırdığı bildirilmiştir(Bandura, 1998). Bebek Dostu Hastane Uygulamasındaki 10. Maddenin temel mantığı da annenin başkalarında gözlemlediği örneklere dayanmaktadır(Watson Genna, 2017).

Anneye çevrenin desteği: Anneye sosyal ve sözel desteğin sağlanması, başarılı emzirmenin sağlanmasında önemli bir etkendir. Emzirme danışmanları, hemşire, ebe, akran grupları ve aile üyeleri gibi kişiler tarafından destek sağlanması annelere faydalı olmaktadır. Emzirme davranışının olumlu ve faydalı yönlerine dikkat çekerek, annenin emzirme

becerisini överek, annenin emzirme öz-yeterliliği desteklenebilir. Sosyal destek sağlayan kişiye annenin güveni, öz-yeterlilik algısını etkilemektedir(Tokat, 2013, Bandura, 1998).

Emzirmeye yönelik annenin psikolojik durumu: Annelerin psikolojik durumları, emzirme davranışı gerçekleştirirken fizyolojik durumlarından etkilenir. Heyecan ya da mutluluk gibi duygular öz-yeterlilik algısını artırırken; acı, yorgunluk, kaygı, stres gibi olumsuz duygular annenin öz-yeterlilik algısını azaltır. Ayrıca anksiyete, stres ve ağrı oksitosin hormonunu inhibe eder ve yetersiz süt salınımına neden olur(Bandura, 1998).

Dennis'e göre bir davranışın sık tekrarlanmasıyla öz-yeterlilik algısı artacağından, doğumdan hemen sonra emzirme başlatılmalı ve çeşitli teknikler kullanılarak emzirmeye fazla fırsat verilmelidir. Dennis bu nedenle sağlık çalışanlarına, emziren annelerin değerlendirilmesinde ve müdahalelerin planlanmasında yardımcı olmak için öz-yeterlilik teorisine dayanan Emzirme Öz-Yeterlilik Ölçeği (Breastfeeding Self-Efficacy Scale)'ni geliştirmiştir. Emzirme Öz-yeterlilik Ölçeği (BSES), annelerde emzirme öz-yeterlilik beklentilerini değerlendiren bir öz bildirim aracıdır(Dennis 2003, Dennis 1999).

Annelerin Emzirme Öz-Yeterlilik Algısını Etkileyen Faktörler

Annelerin emzirme öz-yeterliliklerini etkileyen ve ek gıdanın erken başlatılmasının nedenleri arasında emzirmede yaşanılan güçlükler gösterilmektedir[39]. Yapılan çalışmalarda annenin sütünün yetmediği düşüncesi, etkili emzirmeme, emzirmeye duyulan güvensizlik, meme sorunları, ağrılı meme ucu gibi nedenler annenin emzirme öz-yeterliliğini etkilemektedir(Loke & Chan, 2003).

Emzirme konusunda yeterli bilgi ve destek alınması, annelerin emzirme öz-yeterliliklerini etkilemektedir. Doğum öncesi süreçten başlayarak tüm sağlık çalışanlarının emzirmeyi desteklemesi, emzirme danışmanlığı yapması ve bunun doğumdan sonra da sürdürülmesi annelerin emzirme öz-yeterliliğini etkilemektedir (Blyth, 2002).

Doğum sonrası anne-bebek arasındaki etkileşimi erken başlatmak önemlidir. Bu konuda hastanenin politikası ve uygulamaları emzirme sonuçlarını etkiler. Emzirmeye başlamada gecikme, bebek odasının uygulamaları, formül mama takviyesi, emzik kullanımı gibi hastane uygulamaları annelerin emzirme öz-yeterliliğini etkilemektedir (Loke & Chan, 2013).

Doğum sonrası ilk beslenmenin anne sütü dışında başka bir besin maddesiyle yapılmasına, emzirme öncesi beslenme denilmektedir. Yapılan araştırmalarda emzirme öncesi beslenme yapılan bebeklerin annelerinde emzirme öz-yeterliliği düşük bulunmuştur (Cömert & Ege, 2011, İnce *et al*., 2017).

Emzirme konusundaki annelerin daha önceki deneyimleri emzirmeyi etkilemektedir. Annelerin başarılı emzirmeyi gerçekleştirmesi, daha önce emzirmeyi deneyimlemesi annelerin emzirme öz-yeterliliğini etkiler(Schafer & Genna 2015).

Annelerin emzirme hakkındaki düşünceleri, emzirme için gösterdiği çaba, annenin duygu durumu, emzirmeye istekli olup olmaması emzirme başarısını etkiler. Emzirme başarısı yüksek olan annelerin emzirme öz-yeterliliği de yüksektir (İnce *et al*., 2017).

Preterm Bebek Annelerinde Emzirme Öz-Yeterlilik Algısını Etkileyen Faktörler

Anne ve bebek arasındaki iletişimi başlatmadaki en etkili yöntem doğum sonrası emzirmenin başlatılmasıdır. Erken doğum nedeniyle bebeğinden ayrılma, hasta bebeğe sahip olma, yabancı ortamda bulunma gibi nedenler anne için stres

kaynaklarıdır. Bu durum annenin etkili bir emzirme yapmasını engellemektedir (Küçükoğlu *et al*., 2014).

Erken doğmuş bir bebeği doğurmak şüphesiz stresli ve travmatik bir deneyimdir. Bebeğin erken doğması, hayatta kalma mücadelesi ve uzun süreli prognozu annenin suçluluk duygusunu artırmaktadır. Prematüre bebek anneleri için suçluluk ve başarısızlık duyguları emzirme öz-yeterlilik algısını etkiler ve genellikle emzirmeyi planlanandan daha erken bırakmayla sonuçlanır (Kair *et al*., 2015).

Prematüre bebek annelerine emzirme öz-yeterliliğini arttırmak için yapılan girişimler ilk etapta doğrudan etkili olmayabilir. Çünkü doğum sorunları, hastanede yatma, bebeğine bakma, kısa ve uzun vadeli büyüme ve gelişme endişeleri anneler için daha fazla sorun teşkil etmektedir. Bebeğin görünüşü (minik görünüm, monitöre bağlı olma, tüplerin bağlanması), prematüre bebek annelerinin bebekleriyle ve sağlık çalışanlarıyla iyi ilişkiler geliştirmesinde zorluk yaşamasına neden olabilir (Swanson *et al*., 2012).

Bebeğin taburculuğu sonrasında ise prematüre bebeğe sahip olma, tekrar hastaneye yatma kaygısı gibi duygular annenin emzirme öz-yeterliliğini etkilemektedir.

Prematüre doğan bebekler, term bebeklere oranla bilişsel, nörogelişimsel ve davranışsal işlevler için risk altındadır. Prematüre olarak dünyaya gelmiş yenidoğanların emzirilmesi genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonra başlatılmaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerin anneleri, term bebek annelerine göre daha fazla zorlukla karşı karşıyadır (Wheeler & Dennis, 2013).

Riskli gebelik sonucu doğum yapan annelerin doğum sonrası hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklara maruz kalabilmektedir. Bu durum annenin bebeğini emzirme durumunu etkiler (Haeri *et al*., 2008).

Yetersiz süt üretimi prematüre bebek annelerinde sık görülmektedir. Erken doğum annenin meme gelişimini hazırlayan hormonları tamamlanmasını geciktirdiğinden yetersiz süt üretimi meydana gelmektedir. Doğum sonrası anne bebek temasının da gecikmesi, bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınması bu süreci geciktirmektedir(Wheeler *et al*., 2013).

Prematüre yenidoğanların diğer emme zorlukları arasında ise solunum güçlüğü, emme problemleri yer alır. Prematüre yenidoğanlar tipik olarak uykuya meyillidir. Memeyi tutmak ve emmeyi sağlamak için gerekli kas gücü ve dayanıklılığı olmayabilir. Bu durum annenin emzirmeyi sağlamasında stres ve kaygı duymasına neden olmaktadır (Lee *et al*., 2009).

YENİDOĞAN HEMŞİRESİNİN EMZİRME ÖZ-YETERLİLİK ALGISININ GELİŞMESİ VE DESTEKLENMESİNDEKİ ROLÜ

Yenidoğan hemşiresinin emzirme öz-yeterliliğini arttırmada ve yönlendirmede annelere yardımcı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır(McMillan *et al*., 2009). Yenidoğan hemşiresinin, annelerin olumlu emzirme davranışı geliştirmesinde önemli rolleri vardır. Emzirme danışmanlığı anne ve bebeği tüm yönleriyle kapsayan bütüncül bir yaklaşımdır(Türkyılmaz, 2016).

Hemşireler, anne ve çevrelerinin emzirme konusunda sürekli eğitimini sağlamalı ve desteklemelidir. Annelere; anne sütünün önemi, etkili emzirme, meme bakımı, meme ucu komplikasyonları, emzirme teknikleri, emzirmenin süresi ve sıklığı gibi konularda eğitimleri planlanmalıdır. Emzirme konusunda eğitim alan ve desteklenen anneler emzirme konusunda daha olumlu davranış göstermektedirler(Türkyılmaz, 2016). Bu durum da annelerin emzirme öz-yeterliliğini etkilemektedir.

Annelere emzirme için uygun ortam sağlanmasında eş desteği çok önemlidir. Emzirme döneminde babaların; annenin motivasyonu arttırma, anneyi cesaretlendirme ve duygusal destek sağladığında anne için daha rahat bir ortam oluşur. Yapılan araştırmalarda eş desteği olan annelerin emzirme ve meme ucu sorunlarının daha az olduğu görülmüştür(Factor & Support, 2014). Yenidoğan hemşiresi, emzirme sürecine babayı da dâhil ederek anneyi desteklemeli ve anne için daha rahat bir ortam sağlamalıdır.

Emzirme konusunda akran desteği de önemlidir. Anneler akran grupları arasında deneyimlerini paylaşıp, fikir alışverişi yaparlar. Yenidoğan hemşiresi annelere akran desteği sağlamalı ve akran gruplarıyla eğitimleri

planlamalıdır (Türkyılmaz, 2016). Emzirme davranışını başarıyla gerçekleştirmiş örnekleri gören annenin emzirme öz-yeterliliği olumlu yönde etkilenir.

Bebeğin beslenmeye hazır oluşunu değerlendirmede yenidoğan hemşiresi önemli bir pozisyondadır. Özellikle prematüre yenidoğanlarda emzirme ventilatörden ayrılıp, satürasyon düşüklüğü olmadığı, fizyolojik stabilite sağlandığında başlatılabilir(Watson Genna, 2017). Prematüre bebek beslenmeye başladığında yenidoğan hemşiresi, anneyi de sürece dâhil ederek emzirmeyi başlatmaya dikkat etmelidir. Bilgili bir hemşire tarafından desteklenmek annelerin kaygılarını azaltabilir ve emzirme deneyimini başarılı olarak gerçekleştirmesini sağlayabilir (Boxwell, 2016).

SONUÇ

Günümüzde Dünya'da ve Türkiye'de prematüre doğum sayıları oldukça fazladır. Preterm eylemle gerçekleşen doğum sonrasında anne-bebek etkileşimi normal doğan bebeklerden daha geç olmaktadır. Bu nedenle sonraki süreçlerde pretermlerin emzirme davranışısekteye uğramaktadır ve annelerin emzirme öz-yeterlilik algıları olumsuz etkilenmektedir. Yenidoğan hemşireleri, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde stabilize olan pretermlerin emme düzeylerini belirlemelidir. Emme becerisi iyi olan ve stabil olan pretermlerin annelerini mümkün olduğu sürece emmesi sağlanmalıdır. Postnatal dönemde annelerin emzirme davranışı güçlendirilmelidir. Annelere akran grupları oluşturma, eş ve akraba desteği sağlama, emzirmeyle ilgili eğitimler planlama gibi girişimlerle annelerin öz-yeterlilik algısı desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre doğum, emzirme öz-yeterlilik algısı, emzirme danışmanlığı

KAYNAKÇA

1. Aghdas K, Talat K, Sepideh B. Effect of immediate and continuous mother-infant skin-to-skin contact on breastfeeding self-efficacy of primiparous women: A randomised control trial. Women and Birth. 2014;27:37–40.

2. Albert B. (1997). Self-Efficacy The Exercise of Control. New York: W.H. Freeman and Company.

3. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. Early Human Development. 2015;91:629–35.

4. Bandura A. Health Promotion From The Perspective Of Social Cognitive Theory. Psychol. Heal. 1998;13:623–49.

5. Bandura A. Health Promotion From The Perspective Of Social Cognitive Theory.Psychol. Heal.1998;13:623–49.

6. Barker J, Daniels A, O'Neal K, ett all. Maternal-Newborn Bonding Concept Analysis. International Journal of Nursing & Clinical Practices Interdependence. 2017;4:229.

7. Batman D, Şeker S. Prematüre Yenidoğanların Ebeveynlerine Uygulanan Web Tabanlı Eğitimin Bebeğin Bakımına Yönelik Özgüven ve Kaygı Düzeylerine Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2019;12(2):107-115.

8. Bhatia J. Human Milk and the Premature Infant. Annals off Nutritions Metabolism 2013;62(suppl 3):8–14.

9. Bhatia J. Human Milk and The Premature İnfant. Ann. Nutr. Metab. 2013;62:8–14.

10. Blyth R, Creedy DK, Dennis CL, ett all. Effect Of Maternal Confidence On Breastfeeding Duration: An Application Of Breastfeeding Self-Efficacy Theory. Birth 2002;29:278–84.

11. Boxwell G. (2016). Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşireliği. (Fatma Güdücü Tüfekçi, Dilek Küçük Alemdar, Funda Kardaş Özdemir, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Kitabevi.

12. Brodrib W. Barriers to Translating Evidence-Based Breastfeeding İnformation İnto Practice. Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. 2011;100:486–90.

13. Chan MY, Ip WY, Choi KC. The effect of a self-efficacy-based educational programme on maternal breast feeding self-efficacy, breast feeding duration and exclusive breast feeding rates: A longitudinal study. Midwifery. 2016;36:92–8.

14. Cömert G, Ege E. Yükseklisan Tezi.Doğum Sonu Dönemde Emzirme Öz Yeterliliği Ve İlişkili Faktörlerin Belgrlenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.2011.

15. Dennis CL, Faux S. Development and Psychometric Testing of The Breastfeeding Self-Efficacy Scale. Res. Nurs. Heal. 1999;22:399–409.

16. Dennis C. The Breastfeeding Self-Efficacy Scale: Psychometric Assessment of the Short Form. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2003;32:734–44.

17. Factor K, Support PF. Emzirmenin Başarılmasında Anahtar Faktör: Baba Desteğinin Sağlanması ve Hemşirenin Rolleri. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2014;11:289–96.

18. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014;14:1–14

19. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, ett all. The Association Of İntrauterine Growth Abnormalities İn Women With Type 1 Diabetes Mellitus Complicated By Vasculopathy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008;199:278.e1-278.e5.

20. Horta BL, Victora CG. A Systematic Review On The Benefits Of Breastfeeding On Diarrhoea and Pneumonia Mortality. WHO Libr.2013; 1–40.

21. Huang YY, Lee JT, Huang CM, et all. Factors related to maternal perception of milk supply while in the hospital. J. Nurs. Res. 2009;17:179–88.

22. Irmak N 2016 Anne Sütünün Önemi ve İlk 6 Ay Sadece Anne Sütü Vermeyi Etkileyen Unsurlar J. Turkish Fam. Physician**7** 27–31.

23. İnce T, Aktaş G, Aktepe N and Aydın A 2017 The evaluation of the factors affecting mothers' breastfeeding self-efficacy and breastfeeding success J. Dr Behcet Uz Child. s Hosp.7 183–90.

24. Kair LR, Flaherman VJ, Newby KA, ett all. The Experience Of Breastfeeding The Late Preterm İnfant: A Qualitative Study. Breastfeed. Med. 2015;10:102–6.

25. Kaur B, Kumar P. Effect of İnitiation of Breast-Feeding Within One Hour Of The Delivery On "Maternal-İnfant Bonding". Nurs. Midwifery Res. J. 2011;7:99–109

26. Kronborg H, Harder I, Hall EOC. First time mothers' experiences of breastfeeding their newborn. *Sex. Reprod. Healthc.*2015;6:82–7.

27. Küçükoğlu S, Çelebioğlu A, Coşkun D. Determination Of The Postpartum Depression Symptoms and Breastfeeding Self-Efficacy Of The Mothers Who have their babies hospitalized ın newborn clinic. Gümüşhane Univ. J. Heal. Sci. 2014;3:921–32.

28. Lee TY, Lee TT, Kuo SC. The Experiences Of Mothers İn Breastfeeding Their Very Low Birth Weight İnfants. J. Adv. Nurs. 2009;65:2523–31.

29. Loke AY, Chan LKS. Maternal Breastfeeding Self-Efficacy and the Breastfeeding Behaviors of Newborns in the Practice of Exclusive Breastfeeding. JOGNN - J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2013;42:672–84.

30. Low WY, Binns C, Lee M. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. Asia-Pacific J. Public Heal. 2016;28 7–14.

31. McCarter-Spaulding D, Gore R. Breastfeeding Self-Efficacy in Women of African Descent. JOGNN - J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2009;38:230–43.

32. McMillan B, Conner M, Green J, ett all. Using An Extended Theory Of Planned Behaviour To İnform İnterventions Aimed At İncreasing Breastfeeding Uptake İn Primiparas Experiencing Material Deprivation. Br. J. Health Psychol. 2009;14:379–403.

33. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta Derece ve Geç Prematüre Bebekler ve Sorunları. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp *Dergisi.* 2014;6:57–64.

34. Özek E, Bilgen HS. (2018). Prematüre Bebeklerin Enteral Beslenmesi. Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşireliği Esaslar ve Uygulamalar içinde (s.159-172). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

35. Özlü F, Tunç A, Yapıcıoğlu Yıldızdaş H. Geç Prematüre Doğan Bebeklerin Sorunları. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2017;26:521–39.

36. Özsoy S, Aksu H. Ten Steps to Successful Breastfeeding: Violation Reasons and Results of Steps 6 and 9. Turkiye Klin. J. Nurs. Sci. 2019;11:74–80.

37. Saadeh R, Casanovas C. Implementing and revitalizing the Baby-friendly Hospital Initiative. Food Nutr. Bull.2009;30: 225–9

38. Schafer R, Genna CW. Physiologic Breastfeeding: A Contemporary Approach to Breastfeeding Initiation. J. Midwifery Women's Heal. 2015;60:546–53.

39. Sina İ. (1995). El-Kanun Fi't-Tıbb Çocuk Bakımı. (Esin Kâhya Çev. Ed.). İstanbul: Atatürk Kültür Merkezi Yayınları

40. Swanson V, Nicol H, McInnes R, ett all. Developing Maternal Self-Efficacy For Feeding Preterm Babies İn The Neonatal Unit. Qual. Health Res.2012;22:1372–82.

41. Şahin BM, Özerdogan N. Başarılı Emzirme İçin Sosyal Bilişsel ve Emzirme Öz-Yeterlilik Kuramlarına Dayalı Hemşirelik Bakımı.Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.2014;11 (3): 11-15.

42. Taş Arslan F, Yeniterzi E. Views of Parents' about Taking Human Milk of Premature Infants. Perinatoloji Dergisi. 2014;21:77–84.

43. Tokat MA, Okumuş H. Emzirme Öz-Yeterlilik Algısını Güçlendirmeye Temelli Antenatal Eğitimin Emzirme Öz-Yeterlilik Algısına ve Emzirme Başarısına Etkisi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2013;10 (1): 21-29.

44. Topal S, Çınar N, Altınkaynak S. Emzirmenin Anne Sağlığına Yararları. Journal of Human Rhythm. 2017;3(1):25-31.

45. Törüner EK, Altay N. Riskli Yenidoğanlarda Enteral Beslenme ve Bakım. Journal of Contemporary Medicine.2013;3(3): 227-233.

46. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması(2013).Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf adresinden ulaşılmıştır.)

47. Türkiye Anne Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü. Ulusal Anne ve Bebek Dostu Hastane Kriterleri ve Unvan Alan Hastaenler Listesi. 2018, Aralık (https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/sebnem.ruzgar/129155 /TACESE_2018_anne_bebek_dostu_hastane_kriterleri_liste.pdf adresinden ulaşılmıştır.)

48. Türkyılmaz C. Emzirme Danışmanlığı ve Emzirmede Karşılaşılan Sorunlar. Klin. Tıp Pediatr. Derg. 2016;8:19–33.

49. Watson Genna C. (2017). Anne Sütü Alan Bebeklerde Emme Becerilerini Destekleme. (Emime Gerçek, Nurdan Akçay Didişen, Seher Sarıkaya Karabudak Çev. Ed.). Ankara: Nobel Yayınevi.

50. Wheeler BJ, Dennis CL. Psychometric Testing Of The Modified Breastfeeding Self-Efficacy Scale (Short Form) Among Mothers of Ill or Preterm Infants. JOGNN - J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2013;42:70–80.

51. Yenal K, Tokat MA, Ozan YD, ett all. Annelerin Emzirme Öz-Yterlilik Algıları ile Emzirme Başarıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2013;10:14–9.

52. Yilmaz G, Caylan N, Karacan CD, et all. Effect of cup feeding and bottle feeding on breastfeeding in late preterm infants: A randomized controlled study. Journal of Human Lactation. 2014;30:174–9.

53. Yiğit Ş. Prematüre Bebeğin Taburcu Olduktan Sonraki Beslenmesi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2016;2–6:52-56.

Bölüm 56

İDİYOPATİK EPİLEPSİDE İYON KANAL MUTASYONLARI, MOLEKÜLER MEKANİZMALARI VE YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ İLE İLİŞKİSİ

Hayriye SOYTÜRK[1]
Cansu ÖNAL[2]
Burcu BİTERGE SÜT[3]
Şule AYDIN TÜRKOĞLU[4]

1 Dr. Öğrt.Üyesi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi,Bolu/TÜRKİYE
2 Öğr. Gör.Dr. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi,Bolu/TÜRKİYE
3 Dr. Öğrt. Üyesi. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi,Tıp Fakültesi,Niğde/TÜRKİYE
4 Doç. Dr. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi,Tıp Fakültesi,Bolu/TÜRKİYE

Epilepsi ve Epilepsi Çeşitleri

Epilepsi merkezi sinir sistemi (MSS)'nin en yaygın hastalıklarından birisidir. Sinir sisteminin bir kısmının ya da tamamının aşırı aktivasyonu ile karakterizedir **(Lason vd. 2013).** Epilepsi Dünya genelinde populasyonun %1 ini etkileyen bir hastalıktır **(Ngugi vd. 2010).** Çocukluk çağında ve yaşlılıkta en sık, yetişkinlerde ikinci sıklıkta görülmektedir. Etiyolojik nedene göre epilepsi idiyopatik, kriptojenik, semptomatik ve provoke edilmiş olarak 4 grupta incelenmektedir. Travma, enfeksiyon, yer kaplayan lezyonlar gibi nöroanatomik ve nöropatolojik sebeplerin etiyolojik nedenler olarak tespit edilebildiği epilepsi türlerine; semptomatik epilepsi denilmektedir. Etiyoloji nedeninin tespit edilemediği fakat etiyolojide semptomatik bir nedenin olduğu mutlak olarak düşünülen epilepsi türlerine kriptojenik epilepsi, etiyolojide nöroanatomik ve nöropatolojik herhangi bir anormalliğin tespit edilmediği, muhtemelen genetik olduğu düşünülen tipe ise idiyopatik epilepsi adı verilmektedir. Provoke edilmiş epilepsi ise nöroanatomik ve nöropatolojik bir neden olmadan sistemik veya uyarılmış bir nedenle ortaya çıkan epilepsi türüdür **(Shorvon vd. 2011).** İdiyopatik epilepsinin, altta yatan nedenin tespit edilemediği anatomik anormallikler veya sinaptik, membran, nörotransmitter veya bağlantı değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir **(Shorvon vd. 2011)**. ILAE (International League Against Epilepsy) 2010 yılındaki raporunda, epilepsi sınıflandırmasının genetik, yapısal/metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak değiştirilmesini önermiştir. Epilepsinin etiyolojik kategorizasyonu ile nöbet tipleri karşılaştırıldığında görülmektedir ki, bazı semptomatik epilepsiler jeneralize olurken, bazı idiyopatik epilepsiler fokal özellik göstermektedir **(Shorvon vd. 2011).**

Epilepsinin en temel mekanizması, MSS'ndeki eksitatör ve inhibitör sistemler arasındaki dengenin eksitasyon tarafına kayması ile oluşur. Dengenin bozulmasının olası 3 yolu vardır. GABAerjik inhibisyonun kaybı, glutamaterjik eksitasyonda artış, intraselüler Ca^{++} seviyesinde artış epileptogenezde kabul gören mekanizmalardır **(Cheong vd., 2014).**

MSS'ndeki eksitatör ve inhibitör sistemler arasındaki dengenin bozulmasına yol açan iki önemli mekanizma vardır. Birincisi nöronlardaki aksiyon potansiyelinin oluşması ve aksonal ileti ile iletilmesidir ki burada voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının rolü çok önemlidir. İkincisi ise sinapslardaki nikotinik asetilkolin (nAChR), GABA, glisin, seratonin ve glutamat reseptör kanalları gibi ligand kapılı iyon kanallarıdır. Bu kanallardaki herhangi bir mutasyon nöronal membran potansiyelinde değişikliğe sebep olarak eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulmasına katkıda bulunur ve bunun sonucunda da epileptik nöbet gelişimine ve daha ilerisinde de epileptogenez oluşumuna sebep olabilir **(Armijo vd.,2005; Steinlein vd., 2000).**

Epilepsinin oluşumunda genetik faktörler de önemli role sahiptir. Genetik çalışmalarda 977 genin epilepsi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu genlerin içinde en baskın olanlarının iyon kanal proteinlerine ait olduğu görülmüştür **(Wang vd., 2017).**

Epilepsi bir çok gen ve çevresel faktörün birbiri ile etkileşimi sonucu oluşan hem genetiği hem de klinik özellikleri heterojen bir hastalıktır **(Ferraro vd., 2006).** Epilepsi çeşitleri içinde en büyük grubu oluşturan ise genetik geçişli olduğu bilinen idiyopatik epilepsidir **(Berkovic vd., 2001; Briellmann vd., 2001).**

Genellikle idiyopatik ve kriptojenik epilepside sebep net olarak bilinememektedir. Genel olarak, çocukluk döneminde başlayan epilepsiler idiyopatik epilepsi, yetişkinlerde başlayan epilepsi ise kriptojenik epilepsi olarak tanımlanabilmektedir. İyon kanalı mutasyonlarının en fazla görüldüğü epilepsi ise idiyopatik epilepsidir **(Shorvon vd., 2011).** İdiyopatik epilepsiler nöbetlerin şiddeti ve başlangıç yaşına göre sınıflandırılmıştır. Bunlar; Çocukluk Absans Epilepsisi (ÇAE), Miyoklonik Absans Epilepsisi, Miyoklonik Astatik (Atonik) Epilepsi (MAE), Jeavons Sendromu (Absanslı Göz Kapağı Miyoklonisi: Eyelid Myoclonia with Absences: EMA), GEFS^{+}, (Jeneralize Epilepsi Febril Nobetler $^{+}$), Juvenil Absans Epilepsi (JAE), Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME), Tek Başına Jeneralize Tonik-Klonik Nobetli Epilepsi, Absanslı Perioral Miyokloni, Fantom Absanslı İJE, Otozomal Dominant Kortikal tremor, Miyoklonus ve Epilepsi, Absans Status Epilepsisi, Benign Neonatal Familial Convulsions (BNFC) şeklinde sınıflandırılabilmektedir **(Dervent ve Gökyiğiyit, 2014; Ronen vd, 1993).**

İyon Kanalları

İyon kanalları hücre membranında iyon hareketlerini kolaylaştırır ve hücrenin membran potansiyelinin oluşmasını sağlayarak hücrenin uyarılabilirliğinin temelini oluşturur. Ligand kapılı ve voltaj kapılı olarak 2 tipi vardır. Bu kanalların her bir alt proteini ayrı gen tarafından kodlanır ve epilepsi başta olmak üzere birçok nörolojik hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Epilepsiyle ilişkili olarak tanımlanan genlerin yaklaşık %25'i iyon kanallarını kodlar **(Celesia vd, 2001).**

Membran potansiyelinin oluşmasında iyonlar çok önemli role sahiptir. Membranda dinlenim halinde dahi var olan potansiyelin oluşumunun temelinde ise ekstraselüler ve intraselüler sıvıda bulunan iyonların konsantrasyon farkları vardır. Bu iyonlar bazı durumlarda difüzyonla yoğunluk farkına göre, hücre içine yada hücre dışına hareket ederken bazı durumlarda aktif taşımayla yoğunluk farkının zıttı yönde hareket ederek homeostazı korurlar. Bu hareketleri kolaylaştıran, hücre membranında yer alan voltaj ve ligand bağlı iyon kanallarıdır **(Weinreich vd., 2000).**

İyon kanalları, uyarılabilen hücrelerde (sinir, kas ve pacemaker hücreleri) eksitabiliteyi kontrol eder. Vücuttaki tüm hücrelerde temel olan, hücre içi ve hücre dışı sıvı arasındaki inorganik iyon konsantrasyonu arasındaki yoğunluk farkının korunmasıdır. Hücre içi sıvıda potasyum (K^+) konsantrasyonu yüksekken, hücre dışı sıvıda ise sodyum (Na^+), Klor (Cl^-) ve Kalsiyum (Ca^{++}) yüksektir. Bu yoğunluk farkları hücredeki membran potansiyelinin ya da elektriksel sinyallenmenin oluşumunda temeldir. Uyarılabilirliliğin kontrolünde rol oynayan diğer önemli etken ise membrana gömülü olan kanal proteinleridir **(Hille , 1992).** İyon kanalları membran potansiyelinin düzenlenmesi ile ilgili sinyallere sahiptir. Örneğin sinapslardaki nörotransmitter bağlanan ligand kapılı iyon kanalları, voltaj kapılı iyon kanallarına tepki olarak modifiye olur ve membran potensiyeli üretimi değişir **(Sakmann vd., 1995; Stuart vd., G.1993).**

Hücre içi ve hücre dışı arasındaki elektriksel potansiyel farkını oluşturacak büyüklükteki herhangi bir akım membran potansiyelinde hızlı bir değişikliğe sebep olur. Fizyolojik şartlarda katyonlar (Ca^{++} ve Na^+) hücre dışında fazla konsantrasyonda olduğundan membranda bulunan kalsiyum açıklıkları ve sodyum kanallarından pozitif yük hücre içine girer, hücre daha pozitif yüklü hale gelir ve depolarizasyon başlar. Depolarizasyon sonunda potasyum kanalları açılarak potasyum hücre dışına çıkar ve hücrede pozitif yük kaybından dolayı repolarizasyon gerçekleşir. Bu durumda potasyum iyon kaybı çok fazla olursa hücre hiperpolarize olur. Depolarizasyon sonrasında Cl^- kanallarının açılması ve hücre içine Cl^- iyonlarının girmesi ile hücre içi daha negatif yüklü hale gelir. Bu negatif yük miktarı çok fazla olursa hücre yine hiperpolarize olur. Birçok iyon kanalı, kanal görevi dışında ekstraselüler ligand, intraselüler sekonder mesajcı ve metabolitleri, protein-protein iletişimi, fosforilasyonlar gibi başka birçok göreve daha sahiptir. Bu iyon kanal proteinlerindeki herhangi bir mutasyon temelde membran potansiyelindeki değişikliklerden başlayarak epileptik deşarjlar başta olmak üzere birçok nörolojik hastalığa sebep olabilir.

Epilepside İyon Kanal Mutasyonları ve Moleküler Mekanizmaları

İyon kanal hastalıkları, kanalopatiler olarak da adlandırılır. Voltaj kapılı Na^+, Cl^-, Ca^{++}, K^+ kanal mutasyonlarının ilk defa çizgili kasta, miyotoniye ve periyodik paralize sebep olduğu belirlenmiştir. Daha sonra MSS'nde episodik ataksiya, familial hemiplejik migrene, spinoserebellar ataksi tip 6, refleks epilepsi ve çeşitli epileptik sendromlarda ailesel kanalopatiler tespit edilmiştir **(Luhmann vd.,2015).** İdiyopatik epilepside ilk keşfedilen kanalopatiler CHRNA4, KCNQ2, KCNQ3, ve SCN1B mutasyonlarıdır. Monogenik epilepside bunlara ek olarak SCN1A, CHRNB2, GABRG2, SCN2A, GABRA1, CLCN2, CHRNA2, LGI1 ve EFHC1 iyon kanal komplekslerinde de mutasyonlar görülmüştür **(Luhmann vd.,2015).**

Epilepsi vakalarının %15-44'ünün ailelerinde epilepsi öyküsü bulunur. Genetik geçiş olduğu net olmakla birlikte, çocukluk çağı absans epilepsilerinde (CAE) hastalığın oluşum mekanizması net değildir. Ailesel epilepsilerde rol oynayan iyon kanalı alt birim genleri arasında; nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) (CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2), klor kanalı (CLCN2), GABAA reseptörü (GABRA1, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRG2, GABRD). Potasyum kanalı (KCNQ2, KCNQ3, KCNJ11, KCNJ6, KCNMA1), Sodyum kanalı (SCN1A, SCN1B, SCN2A2) ve kalsiyum kanalı (CACNA1A, CACNA1H, CACNB4) bulunur **(Dibbens vd., 2009; Maljevic vd., 2006).**

Juvenil Absans Epilepsi (JAE), genellikle 9 ila 13 yaşları arasında başlar ve başlangıç yaşına bağlı olarak CAE'den temel olarak farklılaşır. Normal şartlarda JAE ve CAE'nin birçok klinik benzerliği vardır. CLCN2 genindeki mutasyonlar da JAE ile ilişkilendirilmiştir. Jeneralize Tonik klonik nöbetleri (GTC), özellikle sabahları JAE'de daha sık meydana gelme eğilimindedir. CAE de olduğu gibi, JAE'de de jeneralize diken dalga deşarjları 3-4 Hz gibi daha yüksek bir frekansta görülür. JAE, klinik olarak benzersiz bir sendrom olmasına rağmen, CAE'den genetik olarak farklı bir durum olup olmadığı net değildir. Diğer yandan, JAE ve CAE'nin ortak bir genetik ilişkiyi paylaştığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu benzerliklere rağmen, JAE'nin prognozu CAE için olduğu kadar iyi huylu değildir. JAE de nöbet kontrolü genellikle sağlanır fakat hasta süresiz olarak tedaviye ihtiyaç duyar (**Kearney vd., 2009).**

Genetik Epilepsi Sendromu (GES) sinaptik proteinlerdeki mutasyonlarla bağlantılıdır; genellikle nörotransmiter reseptörleri ve voltaj kapılı iyon kanalları, kronik epileptik nöbetlere yol açan anormal talamokortikal uyarılabilirlik yaratır. GES'de monogenik mutasyonlar genellikle iyon kanalı mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir **(Heyne vd., 2018, Hamdan vd., 2017).**

Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE) genetik jeneralize epilepsilerin (GGE) önemli bir alt tipidir. Önceki çalışmalarda iyon kanalı ve iyon olmayan kanal genleri olarak iki gruba ayrılan CAE ile ilişkili genlerin en önemlilerinden bazıları CACAN1H, GABRA1, GABRB3 ve GABRG2 gibi iyon kanalı genleridir **(Peloquin vd., 2006; Feng vd., 2017).**

Sodyum Kanal Mutasyonları ve Epilepsi

Voltaj kapılı (bağımlı) Na^+ kanalları aksiyon potansiyelinin oluşumunda temel bir role sahiptir ve aksiyon potansiyeli oluşumunda depolarizasyonda görevlidir. Na^+ kanal mutasyonlarının benign neonatal epilepsi ve epizodik ataksi tip 1, febril nöbet ile beraber jeneralize epilepsi ve benign familial neonatal infantil nöbetlere sebep olduğu bulunmuştur. Geniş

bir çocuk grubunda yapılan bir araştırmada çeşitli nöbet fenotipine sahip ve ateşle bağlantılı, kromozom 19q13.1 da lokalize olan Sodyum kanal b1 alt birimindeki nokta mutasyonlarının nöbet fenotipleri ile bağlantılı olduğu bulunmuştur **(Volkers vd., 2011).** Beyinde sodyum kanallarının b1 alt biriminin por oluşumunda etkili olduğu ve sodyum kanal kinetiğini modüle ettiği düşünülmektedir.

2. kromozomun q kolunda yer alan bir gen lokusunda (2q21-q33) "Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus' ($GEFS^{+}$), "olarak adlandırılan klinik durumda rol oynadığı düşünülen genetik kanıtlar vardır **(Brackenbury vd., 2011; Thomas vd., 2007)** Bu bölge, voltaj kapılı sodyum kanal ailesinin beş farklı alt birimini, kalsiyum iyon kanalı b4 alt birimini ve bir potasyum iyon kanal geni olan KCNJ3'ü kodlayan genleri içerir.

Kalsiyum Kanal Mutasyonları ve Epilepsi

Voltaj kapılı Ca^{++} kanalları sinir hücresinde sinaptik aralıkta nörotransmitter salınımında görev alır. Farelerde bu kanalların mutasyonlarında ise juvenile miyoklonik epilepsi ve absans benzeri pattern görülmüştür.

Kısaca CaV olarak gösterilen voltage-kapılı Ca^{++} kanalları, depolarizayon sonrası kalsiyumun hücre içine doğru akımına ve aksiyon potansiyeli ateşlemesine aracılık ederek nöronal eksitabiliteyi etkiler **(Rajakulendran , 2016).**

Her CaV kanalı temel olarak a1 alt birimine sahiptir. Bu alt birim por oluşumunu sağlar ve b, a2, d, ve hatta muhtemelen c alt birimlerini modüle eder. Kalsiyum kanalı olarak görev yapan CACNA1A, CACNA1H, CACNA2D2 ve CACNB4'nin epilepsi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. CACNA1A geni CaV2.1 olarak kodlanır ve a1 alt birimi ve P/Q tip voltaj kapılı Ca++ kanallarını oluşturur. CACNA1H geni CaV3.2 olarak kodlanır ve CaV3 alt ailesinin bir üyesidir. CaV3 kanallarının talamik nöronlarda yüksek miktarda eksprese edildiği bilinmektedir. Çocukluk dönemi absans epilepside (CAE), CACNA1H geninde kanal kinetiğini değiştiren 22 mutasyon tanımlanmıştır **(Khosravani vd., 2004; Vitko vd, 2005).** CACNA1H mutasyonları idiyopatik jeneralize epilepside (IGE) de tanımlanmıştır ve kanal fonksiyonlarındaki değişiklik CAE ile ilişkili mutasyonlarla benzer özellik göstermektedir (Heron vd., 2007).

CACNA1H "Genetic Absence Epilepsy Rats of Strasbourg" modelinde tanımlanmıştır ve T-tipi akımların yaşla birlikte artarak epilepsi gelişiminin zamansal profilini yansıttığı gösterilmiştir **(Rajakulendran vd., 2016).** Bu sonuçlar, insanlarda CACNA1H'nin nöronlardaki eşik değeri düşürerek nöronal ateşlemeyi artırabileceğini ve dolayısıyla aşırı uyarılmaya yol açabileceğini göstermektedir.

Klor Kanal Mutasyonları ve Epilepsi

Cl^- beyinde en fazla bulunan anyondur. Beyinde hücre hacminin ve pH'ın düzenlemesinin de dahil olduğu homeostatik dengenin sabit tutulmasındaki rolü kritiktir. Cl^- un uyarılabilirlikteki rolü tam olarak anlaşılamamasına rağmen uyarılmanın sonundaki inhibisyonda yani hücrenin tekrardan dinlenme potansiyeline gelmesinde çok önemli ve hayati bir role sahiptir **(Rahmati vd., 2018).**

Voltaj kapılı klor kanalı olan CLC-2, MSS'nde geniş ölçüde ifade edilir, ancak işlevi tam olarak tanımlanmamıştır. CLC-2 kanalı, dokuz tane memeli homoloğu bulunan Cl- seçici iyon kanalları ve taşıyıcılarından oluşan "CLC" ailesinde yer alır **(Jentsch vd., 2018).** CLC kanalları, uyarılabilir hücrelerde ve epitel hücrelerin zarlarında bulunur. Hücrede membran uyarılabilirliği başta olmak üzere elektrolitlerin, suyun ve besinlerin taşınmasını düzenler. CLC taşıyıcılar esas olarak hücre içinde ifade edilir ve hücre içi düzenleyici rolü vardır **(Stolting vd., 2014).** CLC-2, plazma zarının hiperpolarizasyonu ile aktive olur ve beyin, kalp, bağırsaklar ve akciğerler dahil hemen hemen her doku tipinde ifade edilir **(Thiemann vd., 1992).**Hasta gruplarından elde edilen bilgiler, CLC-2 mutasyonları ile bazı jeneralize epilepsi formları arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir **(Martin vd., 2009; Combi vd., 2009).**

GABAerjik inhibitör sinapslara postsinaptik olan nöronlarda ifade edilen, içe doğru çok yavaş açılan, hiperpolarizasyon üzerine düzenleyici bir kanal olarak görev yapan voltaj kapılı klor kanalı CLC-2, CLCN2 geni tarafından kodlanmaktadır. Düşük hücre içi Cl- konsantrasyonunun CLC-2 tarafından korunması, GABA'nın inhibitör etkisini gerçekleştirmesi için gereklidir. CLCN2'deki mutasyonlar, juvenile miyoklonik epilepsy (JME), Childhood Absans Epilepsy (CAE) ve Grand Mal Epilepsy (EGMA) dahil olmak üzere farklı idiyopatik jeneralize epilepsi (IGE) alt tipleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, CLCN2 mutasyonları sonucu azalmış CLC-2 fonksiyonunun, postsinaptik hücrelerin GABAerjik sinapslarında aşırı uyarılmaya yol açtığını ve böylece de epileptik nöbetlere sebep olabileceğini göstermektedir **(Kearney vd., 2009).** Diğer bir klor kanalı olan CLCN4'ün de epilepsi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Voltaj kapılı Cl^- kanalları GABAA reseptörleri ile ilişkilidir. Bu kanallardaki mutasyonların ise bazı ailesel juvenil miyoklonik epilepsilerde, grand mal epileptik nöbetler ve juvenile absans epilepsiler ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, GABAB reseptörlerindeki değişiklikler diken dalga nöbetlerine, iyonotropik glutamat reseptörleri ise hayvanlarda ve insanlarda epileptogenezin gelişimine sebep olabilir. Ayrıca, nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki mutasyonların nokturnal frontal lob epilepsiye sebep olduğu bilinmektedir **(Armijo vd., 2005).**

GABAA aracılı inhibisyon, esas olarak sinaptik veziküllerden GABA salınımı yoluyla postsinaptik olarak yerleşmiş GABAA reseptörlerine etki eder. Olgun MSS'nde, Cl^- akışına ve inhibe edici bir postsinaptik potansiyele yol açar. Sinapsta yüksek GABA konsantrasyonları ile geçici reseptör aktivasyonu, fazik inhibisyon olarak adlandırılır. Uzaysal ve zamansal olarak kısıtlanmış GABAA aracılı bir inhibisyonda GABA'nın düşük konsantrasyonlarında sinapstan uzakta hareket edebildiği duruma tonik inhibisyon adı verilir **(Farrant ve Nusser vd, 2005).** Sinaptik iletimdeki önemli rolleriyle ilişkili olarak, GABAA reseptör alt birimlerini kodlayan birkaç gendeki mutasyonların da epilepside rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar, GABRA1, GABRB3 ve GABRG2'yi içerirken GABRB2, GABRD ve GABRA3'de de varyantlar rapor edilmiştir **(Ishii vd., 2017; Niturad vd., 2017).**

Potasyum (K^+) Kanal Mutasyonları ve Epilepsi

K^+ kanalları dinlenme membran potansiyelini kontrol eder. Aksiyon potansiyelinin hızlı bir şekilde oluşabilmesi için hücre zarının yeniden polarizasyonun sağlanması gereklidir. Bu noktada, K+ iyonlarının hücre dışına doğru akımı ile oluşan repolarizasyon durumunun önemi büyüktür **(Anderson vd, 2001).**

K^+ kanalları 4 tane por oluşturan α alt biriminden ve kanalın modülasyonunu sağlayan β alt biriminden oluşmuştur. Voltaj kapılı K^+ kanalları MSS'nde büyük oranda ekspresse edilir. K^+ kanalları içerisinde, Ca^{++} ve Na^+ tarafından aktive edilen K^+ kanalları epilepsi ile ilişkilidir. KV1.2 olarak kodlanan KCNA2 geni sinaptik terminallerde ve aksonlarda eksprese edilir ve aksiyon potansiyelini takiben repolarizasyonun oluşmasını sağlar **(Syrbe vd., 2015).** İnsanda KCNA2 geninde 5 yanlış anlam mutasyonu tanımlanmıştır **(Syrbe vd., 2015; Pena vd., 2015)**

KCNB1 geni KV2.1 olarak kodlanır; hipokampus ve korteksin piramidal nöronlarında temel olarak K^+ akımının düzenlenmesini geciktirir **(Liu vd., 2014).** Bu akım membran repolarizasyonu için, özellikle yüksek frekanslı nöronal ateşlemede, hayati öneme sahiptir. Bu kanalların mutasyonunda nöronal network de hiperaktiviteye sebep olarak nöbet oluşması riskini arttırır **(Torkamani vd., 2014).**

KV3.1, KCNC1 ile kodlanır ve KV3 alt ailesinin bir üyesidir. Kanalların aktivasyonu ve deaktivasyonu diğer K^+ kanallarına göre daha hızlıdır. KCNC1'deki de novo mutasyonlar progresif miyoklonik epilepside tanımlanmıştır **(Muona vd., 2015).**

KV3.1, tercihen hızlı yükselen inhibe edici GABAerjik internöronlarda ifade edilir ve yüksek frekanslarda ateşlenmelerini sağlar **(Rudy vd., 2001).** KV3.1 işlevinin olmaması, hızlı yükselen GABAerjik internöronların ateşlenmesini bozabilir ve ardından beynin aşırı uyarılmasına

neden olabilir. KCND2 ve KCND3 tarafından kodlanan KV4.2 ve KV4.3 kanalları, KV4 alt ailesinin üyesidir ve düşük frekanslı ateşleme hızını düzenleyerek dendritlerde aksiyon potansiyelinin geri yayılımını kontrol eder **(Jerng vd., 2004).**

KCBD2 (V404M) otizm ve epilepside eş zamanlı olarak tanımlanmıştır **(Lee vd., 2014).** Temporal lobe epilepsisinde tespit edilen KCND2 mutasyonu (N587fsX1) paternal olarak kalıtılır fakat baba etkilenmez **(Singh vd., 2006).** KCND3 (R293_F295 dup) de novo mutasyonu ise jeneralize epilepsi hastalarında rapor edilmiştir **(Smets vd., 2015).**

KCNH2 (hERG olarak da bilinir) KV11.1 olarak kodlanır ve insan beyninde ve kalbinde yaygın olarak eksprese edilir. KV11.1 beyinde nöronal ateşlemeyi düzenler ve GABAergic ve dopaminergic nöronlarındaki eksitabiliteyi modüle eder **(Villa vd., 2016).** KCNH2 mutasyonlarının ilk olarak uzun -QT sendromu tip 2 ile (LQT2) ilgili olduğu rapor edilmiştir. Bugün LQT2 hastalarında ve çeşitli nöbet hastalarında 5 mutasyon daha tanımlanmıştır **(Keller vd., 2009; Zamorano-Leon vd., 2012; Partemi vd., 2013).**

KCNH5 geni KV10.2 olarak kodlanır ve serebral korteksin 5. katmanında lokalize internöronlarda, özellikle de eksitatör internöronlarda eksprese edilir (Veeramah vd, 2013). Epilepside KV10.2 mutanttır. KCNQ2 (KV7.2) ve KCNQ3 (KV7.3) tarafından kodlanan KV7 kanalları düşük eşik değerli, yavaş aktive olan muskarinik akımlara aracılık eder **(Brown vd., 2009).** Homojen KV7.2 ya da heterojen KV7.2/KV7.3 kompleksi aksiyon potansiyelinin başlamasını inhibe eder ve nöronal eksitabiliteyi baskılar **(Brown vd., 2009).** KCNQ2 deki mutasyonlar ilk olarak Benign Familial Neonatal Seizures (BFNS) hastalarında tanımlanmıştır.

Sonuç olarak;

Bu kitap bölümünde iyon kanallarının epileptogenezde oynadığı potansiyel rol incelenmiş, kanal genlerinin ve mutasyonlarının idiyopatik epilepsideki rolünün altı çizilmiştir. Epilepsi MSS'nin en yaygın hastalıklarından birisidir. Serebral nöronların anormal aşırı elektriksel aktivitesi ile oluşan tekrarlayan nöbetler ile karakterize bir hastalıktır. Özellikle de idiyopatik epilepside anormal elektriksel aktivitenin oluşmasında iyon kanal mutasyonlarının rol oynayabileceği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetik çalışmalarda epilepsi ile ilişkili 1000'e yakın gen tespit edilmiş, bunların büyük bir kısmının iyon kanalları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan epilepside en önemli belirsizliklerden birisi epileptogenez oluşum mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın aydınlatılmasında da iyon kanallarının rolünün olabileceği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu kitap bölümünde epilepsinin oluşum mekanizmaları ile kanal mutasyonlarının ilişkisi ele alınmıştır. Bu mekanizmaların çözülmesi,

özellikle ilaçlara da direnç gösteren epilepsi türleri için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilecektir. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası vardır ve bu hastaların yaklaşık %70'i idiyopatik epilepsi hastasıdır. Etiyolojisinde genellikle genetik bir sebep olduğu düşünülen idiyopatik epilepside çok sayıda iyon kanal geninin etkili olduğu göz önünde bulundurulacak olursa; bu mutasyonların, etkiledikleri yolakların ve proteinlerin araştırılmasının epilepsi tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilecek yeni antikonvulsan ilaç araştırmalarında umut olacağı ve gelecek çalışmalara da ışık tutacağı açıktır. Epilepsi çeşitli genotipik ve fenotipik özellik gösteren, fenotip spesifik etiyolojiye sahip kompleks bir hastalıktır. Bu sebeple de epilepsi hastaları anti-epileptik tedavilere farklı cevap verebilmektedirler. Epilepsi ile ilişkili iyon kanalı genlerinin ve bu kanal genlerindeki mutasyonların epileptogenezin altında yatan mekanizmalarla ilişkisine yönelik bilgi edinilmesi, anti-epileptik ilaçların ve bireyselleştirilmiş tedavinin geliştirilmesi için yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

Armijo, J. A., Shushtarian, M., Valdizan, E. M., Cuadrado, A., de las Cuevas, I., & Adín, J. (2005). Ion channels and epilepsy. *Current pharmaceutical design*, *11*(15), 1975–2003. https://doi.org/10.2174/1381612054021006

Anderson, P. A., & Greenberg, R. M. (2001). Phylogeny of ion channels: clues to structure and function. *Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology*, *129*(1), 17–28. https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00376-1

Brown, D. A., & Passmore, G. M. (2009). Neural KCNQ (Kv7) channels. *British journal of pharmacology*, *156*(8), 1185–1195. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00111.x

Berkovic, S. F., & Scheffer, I. E. (2001). Genetics of the epilepsies. *Epilepsia*, *42 Suppl 5*, 16–23. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.0420s5016.x

Briellmann, R. S., Torn-Broers, Y., & Berkovic, S. F. (2001). Idiopathic generalized epilepsies: do sporadic and familial cases differ?. *Epilepsia*, *42*(11), 1399–1402. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.03201.x

Brackenbury, W. J., & Isom, L. L. (2011). Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Frontiers in pharmacology*, *2*, 53. https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00053

Combi, R., Grioni, D., Contri, M., Redaelli, S., Redaelli, F., Bassi, M. T., Barisani, D., Lavitrano, M. L., Tredici, G., Tenchini, M. L., Bertolini, M., & Dalprà, L. (2009). Clinical and genetic familial study of a large cohort of Italian children with idiopathic epilepsy. *Brain research bulletin*, *79*(2), 89–96. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.01.008

Celesia G. G. (2001). Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(1), 2–18. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00496-x

Dervent, A., Gökyiğit, A. (2014). Idiopathic Generalised Epilepsies with Onset in Childhood and Adolescence. *Epilepsi* 20(1), 13-22.DOI: 10.5505/epilepsi.2014.04909

Dibbens, L. M., Harkin, L. A., Richards, M., Hodgson, B. L., Clarke, A. L., Petrou, S., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., & Mulley, J. C. (2009). The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neuroscience letters*, *453*(3), 162–165. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.038

Ferraro, T. N., Dlugos, D. J., & Buono, R. J. (2006). Role of genetics in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics*, *6*(12), 1789–1800. https://doi.org/10.1586/14737175.6.12.1789

Farrant, M., & Nusser, Z. (2005). Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nature reviews. Neuroscience*, *6*(3), 215–229. https://doi.org/10.1038/nrn1625

Hille, B. (1992) Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer, Sunderland)

Heyne, H. O., Singh, T., Stamberger, H., Abou Jamra, R., Caglayan, H., Craiu, D., De Jonghe, P., Guerrini, R., Helbig, K. L., Koeleman, B., Kosmicki, J. A., Linnankivi, T., May, P., Muhle, H., Møller, R. S., Neubauer, B. A., Palotie, A., Pendziwiat, M., Striano, P., Tang, S., Lemke, J. R. (2018). De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nature genetics*, *50*(7), 1048–1053. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0143-7.

Hamdan, F. F., Myers, C. T., Cossette, P., Lemay, P., Spiegelman, D., Laporte, A. D., Nassif, C., Diallo, O., Monlong, J., Cadieux-Dion, M., Dobrzeniecka, S., Meloche, C., Retterer, K., Cho, M. T., Rosenfeld, J. A., Bi, W., Massicotte, C., Miguet, M., Brunga, L., Regan, B. M., … Michaud, J. L. (2017). High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *American journal of human genetics*, *101*(5), 664–685. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.008.

Ishii, A., Kang, J. Q., Schornak, C. C., Hernandez, C. C., Shen, W., Watkins, J. C., Macdonald, R. L., & Hirose, S. (2017). A *de novo* missense mutation of *GABRB2* causes early myoclonic encephalopathy. *Journal of medical genetics*, *54*(3), 202–211. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104083

Jentsch, T. J., & Pusch, M. (2018). CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiological reviews*, *98*(3), 1493–1590. https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2017

Jerng, H. H., Pfaffinger, P. J., & Covarrubias, M. (2004). Molecular physiology and modulation of somatodendritic A-type potassium channels. *Molecular and cellular neurosciences*, *27*(4), 343–369. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.06.011

Keller, D. I., Grenier, J., Christé, G., Dubouloz, F., Osswald, S., Brink, M., Ficker, E., & Chahine, M. (2009). Characterization of novel KCNH2 mutations in type 2 long QT syndrome manifesting as seizures. *The Canadian journal of cardiology*, *25*(8), 455–462. https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70117-5

Kearney J and Meisler M. (2009) Genetics: Single Gene Mutations in Inherited and Sporadic Epilepsy. Encyclopedia of Basic Epilepsy Research, Chloride Channels.

Khosravani, H., Altier, C., Simms, B., Hamming, K. S., Snutch, T. P., Mezeyova, J., McRory, J. E., & Zamponi, G. W. (2004). Gating effects of mutations in the Cav3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *The Journal of biological chemistry*, *279*(11), 9681–9684. https://doi.org/10.1074/jbc.C400006200

Lasoń, W., Chlebicka, M., & Rejdak, K. (2013). Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological reports : PR*, *65*(4), 787–801. https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71060-0

Luhmann, H. J., Fukuda, A., & Kilb, W. (2015). Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in cellular neuroscience*, *9*, 4. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00004

Liu, P. W., & Bean, B. P. (2014). Kv2 channel regulation of action potential repolarization and firing patterns in superior cervical ganglion neurons and hippocampal CA1 pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(14), 4991–5002. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1925-13.2014

Lee, H., Lin, M. C., Kornblum, H. I., Papazian, D. M., & Nelson, S. F. (2014). Exome sequencing identifies de novo gain of function missense mutation in KCND2 in identical twins with autism and seizures that slows potassium channel inactivation. *Human molecular genetics*, *23*(13), 3481–3489. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu056

Muona, M., Berkovic, S. F., Dibbens, L. M., Oliver, K. L., Maljevic, S., Bayly, M. A., Joensuu, T., Canafoglia, L., Franceschetti, S., Michelucci, R., Markkinen, S., Heron, S. E., Hildebrand, M. S., Andermann, E., Andermann, F., Gambardella, A., Tinuper, P., Licchetta, L., Scheffer, I. E., Criscuolo, C., Lehesjoki, A. E. (2015). A recurrent de novo mutation in KCNC1 causes progressive myoclonus epilepsy. *Nature genetics*, *47*(1), 39–46. https://doi.org/10.1038/ng.3144.

Maljevic, S., Krampfl, K., Cobilanschi, J., Tilgen, N., Beyer, S., Weber, Y. G., Schlesinger, F., Ursu, D., Melzer, W., Cossette, P., Bufler, J., Lerche, H., & Heils, A. (2006). A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Annals of neurology*, *59*(6), 983–987. https://doi.org/10.1002/ana.20874

Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883–890. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x

Niturad, C. E., Lev, D., Kalscheuer, V. M., Charzewska, A., Schubert, J., Lerman-Sagie, T., Kroes, H. Y., Oegema, R., Traverso, M., Specchio, N., Lassota, M., Chelly, J., Bennett-Back, O., Carmi, N., Koffler-Brill, T., Iacomino, M., Trivisano, M., Capovilla, G., Striano, P., Nawara, M., … Leshinsky-Silver, E. (2017). Rare GABRA3 variants are associated with epileptic seizures, encephalopathy and dysmorphic features. *Brain : a journal of neurology*, *140*(11), 2879–2894. https://doi.org/10.1093/brain/awx236

Peloquin, J. B., Khosravani, H., Barr, W., Bladen, C., Evans, R., Mezeyova, J., Parker, D., Snutch, T. P., McRory, J. E., & Zamponi, G. W. (2006). Functional analysis of Ca3.2 T-type calcium channel mutations linked

to childhood absence epilepsy. *Epilepsia*, *47*(3), 655–658. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00482.x

Pena, S. D., & Coimbra, R. L. (2015). Ataxia and myoclonic epilepsy due to a heterozygous new mutation in KCNA2: proposal for a new channelopathy. *Clinical genetics*, *87*(2), e1–e3. https://doi.org/10.1111/cge.12542.

Partemi, S., Cestèle, S., Pezzella, M., Campuzano, O., Paravidino, R., Pascali, V. L., Zara, F., Tassinari, C. A., Striano, S., Oliva, A., Brugada, R., Mantegazza, M., & Striano, P. (2013). Loss-of-function KCNH2 mutation in a family with long QT syndrome, epilepsy, and sudden death. *Epilepsia*, *54*(8), e112–e116. https://doi.org/10.1111/epi.12259

Ronen, G. M., Rosales, T. O., Connolly, M., Anderson, V. E., & Leppert, M. (1993). Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology*, *43*(7), 1355–1360. https://doi.org/10.1212/wnl.43.7.1355

Rajakulendran, S., & Hanna, M. G. (2016). The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives i*n medicine, 6(1), a022723. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022723

Rahmati, N., Hoebeek, F. E., Peter, S., & De Zeeuw, C. I. (2018). Chloride Homeostasis in Neurons With Special Emphasis on the Olivocerebellar System: Differential Roles for Transporters and Channels. *Frontiers in cellular neuroscience*, *12*, 101. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00101

Rudy, B., & McBain, C. J. (2001). Kv3 channels: voltage-gated K+ channels designed for high-frequency repetitive firing. *Trends in neurosciences*, *24*(9), 517–526. https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01892-0

Shorvon S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, *52*(6), 1052–1057. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x

Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. Curr Opin Genet Dev. 2000 Jun;10(3):286-91. doi: 10.1016/s0959-437x(00)00079-4. PMID: 10826987.

Sakmann, B. & Neher, E. (1995) Single-Channel Recording (Plenum, New York)

Stuart, G. & Sakmann, B. (1994) Nature (London) 367, 69–72.

Stölting, G., Fischer, M., & Fahlke, C. (2014). CLC channel function and dysfunction in health and disease. *Frontiers in physiology*, *5*, 378. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00378

Saint-Martin, C., Gauvain, G., Teodorescu, G., Gourfinkel-An, I., Fedirko, E., Weber, Y. G., Maljevic, S., Ernst, J. P., Garcia-Olivares, J., Fahlke, C., Nabbout, R., LeGuern, E., Lerche, H., Poncer, J. C., & Depienne, C. (2009). Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Human mutation*, *30*(3), 397–405. https://doi.org/10.1002/humu.20876

Syrbe, S., Hedrich, U., Riesch, E., Djémié, T., Müller, S., Møller, R. S., Maher, B., Hernandez-Hernandez, L., Synofzik, M., Caglayan, H. S., Arslan, M., Serratosa, J. M., Nothnagel, M., May, P., Krause, R., Löffler, H., Detert, K., Dorn, T., Vogt, H., Krämer, G., … Lemke, J. R. (2015). De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nature genetics*, *47*(4), 393–399. https://doi.org/10.1038/ng.3239

Singh, B., Ogiwara, I., Kaneda, M., Tokonami, N., Mazaki, E., Baba, K., Matsuda, K., Inoue, Y., & Yamakawa, K. (2006). A Kv4.2 truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, *24*(2), 245–253. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.07.001

Smets, K., Duarri, A., Deconinck, T., Ceulemans, B., van de Warrenburg, B. P., Züchner, S., Gonzalez, M. A., Schüle, R., Synofzik, M., Van der Aa, N., De Jonghe, P., Verbeek, D. S., & Baets, J. (2015). First de novo KCND3 mutation causes severe Kv4.3 channel dysfunction leading to early onset cerebellar ataxia, intellectual disability, oral apraxia and epilepsy. *BMC medical genetics*, *16*, 51. https://doi.org/10.1186/s12881-015-0200-3

Torkamani, A., Bersell, K., Jorge, B. S., Bjork, R. L., Jr, Friedman, J. R., Bloss, C. S., Cohen, J., Gupta, S., Naidu, S., Vanoye, C. G., George, A. L., Jr, & Kearney, J. A. (2014). De novo KCNB1 mutations in epileptic encephalopathy. *Annals of neurology*, *76*(4), 529–540. https://doi.org/10.1002/ana.24263.

Thiemann, A., Gründer, S., Pusch, M., & Jentsch, T. J. (1992). A chloride channel widely expressed in epithelial and non-epithelial cells. *Nature*, *356*(6364), 57–60. https://doi.org/10.1038/356057a0

Thomas, E. A., Xu, R., & Petrou, S. (2007). Computational analysis of the R85C and R85H epilepsy mutations in Na+ channel beta1 subunits. *Neuroscience*, *147*(4), 1034–1046. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.010

Villa, C., & Combi, R. (2016). Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview. *Frontiers in cellular neuroscience*, *10*, 81. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00081

Veeramah, K. R., Johnstone, L., Karafet, T. M., Wolf, D., Sprissler, R., Salogiannis, J., Barth-Maron, A., Greenberg, M. E., Stuhlmann, T., Weinert, S., Jentsch, T. J., Pazzi, M., Restifo, L. L., Talwar, D., Erickson, R. P., & Hammer, M. F. (2013). Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*, *54*(7), 1270–1281. https://doi.org/10.1111/epi.12201

Vitko, I., Chen, Y., Arias, J. M., Shen, Y., Wu, X. R., & Perez-Reyes, E. (2005). Functional characterization and neuronal modeling of the effects of childhood absence epilepsy variants of CACNA1H, a T-type calcium channel. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(19), 4844–4855. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0847-05.2005

Volkers, L., Kahlig, K. M., Verbeek, N. E., Das, J. H., van Kempen, M. J., Stroink, H., Augustijn, P., van Nieuwenhuizen, O., Lindhout, D., George, A. L., Jr, Koeleman, B. P., & Rook, M. B. (2011). Nav 1.1 dysfunction in genetic epilepsy with febrile seizures-plus or Dravet syndrome. *The European journal of neuroscience*, *34*(8), 1268–1275. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07826.x

Wang, J., Lin, Z. J., Liu, L., Xu, H. Q., Shi, Y. W., Yi, Y. H., He, N., & Liao, W. P. (2017). Epilepsy-associated genes. *Seizure*, *44*, 11–20. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030

Weinreich, F., & Jentsch, T. J. (2000). Neurological diseases caused by ion-channel mutations. *Current opinion in neurobiology*, *10*(3), 409–415. https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00089-1

Zamorano-León, J. J., Yañez, R., Jaime, G., Rodriguez-Sierra, P., Calatrava-Ledrado, L., Alvarez-Granada, R. R., Mateos-Cáceres, P. J., Macaya, C., & López-Farré, A. J. (2012). KCNH2 gene mutation: a potential link between epilepsy and long QT-2 syndrome. *Journal of neurogenetics*, *26*(3-4), 382–386. https://doi.org/10.3109/01677063.2012.674993

Bölüm 57

KÜRESEL SALGIN COVID-19'UN PERİNATAL DÖNEM ETKİLERİ, EBELİK BAKIM VE YÖNETİMİ

Zeliha Burcu YURTSAL[1]

Vasviye EROĞLU[2]

1 Dr.Öğr. Üyesi Zeliha Burcu Yurtsal. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Sivas.

2 Öğr. Gör. Vasviye Eroğlu. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Artova Meslek Yüksekokulu, Tokat.

2019 yılının son dönemlerinde Çin'in, Wuhan kentinde ortaya çıkan Coronavirüs enfeksiyonu (COVID-19) dünyada giderek yayılarak, bir pandemiye dönüşmüştür (Mendilcioğlu, 2020). 2020 Haziran ayının ortalarında dünya geneli 7.540.000 onaylanmış vaka 420.000'i aşan kişinin virüs nedeniyle hayatını kaybettiği (WHO, 2020a), ülkemizde ise 174.023 onaylanmış vaka, 4.763 kişinin virüs nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (SB,2020a). COVID-19 vakalarının çoğu küresel olarak insandan insana bulaşma kanıtına sahiptir. Bununla birlikte, enfekte kişilerle temas kanıtı olmayan son vakalar da ortaya çıkmıştır. Bu virüsün solunum, fomit veya fekal yöntemlerle kolayca yayıldığı görülmektedir (RCOG, 2020a). Coronavirus'ün neden olduğu hastalık belirtileri basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuar, hepatik, enterik, nörolojik venefrotik tutulumlarla seyreden klinik tablolarla kendini göstermektedir (SB,2020b). Bu tutulumlar sonucu bireyde üst solunum yolu viral enfeksiyonuna bağlı olarak ateş, öksürük (balgam üretimi olan veya olmayan), nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı, anoreksi, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilmektedir. Nadir de olsa bazı vakalarda bulantı, kusma ve ishal gibi şikayetler de bulunabilmektedir (Huang, et al., 2020). Bu derleme dünyada pandemiye yol açan Covid-19 enfeksiyonunun perinatal dönem etkilerini, ebelik bakımını ve yönetimini son veriler ışığında değerlendirmek amacıyla yazılmıştır.

COVID-19'un Gebelik Dönemi Etkileri

COVID-19 enfeksiyonunun maternal ve fetal etkilerini anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Veriler sınırlıdır, ancak gebelerin genel popülasyondan daha ağır hastalık riski altında olduklarına dair bir kanıt bulunmamaktadır (ACOG, 2019). Bununla birlikte, vücutlarındaki ve bağışıklık sistemlerindeki değişiklikler nedeniyle, gebelerin bazı solunum yolu enfeksiyonlarında (influenza, SARS-CoV vb.) hatta bazen mevsimsel gribal enfeksiyonda bile ciddi morbidite ve mortalite riski taşıdığı bilinmektedir. Bu nedenle, gebeler COVID-19 için de risk grubu olarak düşünülmelidir. Şu anda COVID-19 ile ilgili olarak düşük riskini gösteren hiçbir veri yoktur (RCOG, 2020a).

Gebelerin COVID-19'a karşı korunmak için önlemler almaları ve olası semptomları (ateş, öksürük veya nefes almada zorluk) sağlık uzmanlarına bildirmeleri önemlidir.[8] Kısıtlı sayıda veri ile yapılan bir çalışmada enfeksiyon gebeliğin üçüncü trimesterinde meydana geldiğinde erken membran rüptürü, erken doğum, fetal taşikardi ve fetal sıkıntı gibi bazı riskleri olduğu saptanmıştır.[9] Bununla birlikte, bu bilgi sınırlı verilere dayanmaktadır ve bu sonuçların annedeki COVİD-19 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu da açık değildir. Mevcut verilere göre COVID-19'un transplasen-

tal yoldan fetüse geçip geçemeyeceği konusunda yeterince veri bulunmamaktadır.[7] Chen ve ark. (2020) yapmış olduğu çalışmada; gebelerde COVID-19 pnömonisinin klinik özelliklerinin, COVID-19 pnömonisi geliştiren gebe olmayan yetişkin hastalarda bildirilenlere benzer özellikte olduğunu bildirmişlerdir. Dokuz kişilik küçük vaka grubundan elde edilen çalışmanın bulgularında, geç gebelikte COVID-19 pnömonisi gelişen kadınlarda dikey iletimin neden olduğu intrauterin enfeksiyon için yeterli kanıt olmadığı gözlenmiştir. Çalışmada yenidoğanlardan amniyotik sıvı, nazofaringeal sürüntü örnekleri, kordon kanı, anne sütü örnekleri alınmış ve iki yenidoğanda ciddi akut solunum sendromu (SARS-CoV-2) varlığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda dikey bulaşın olası olduğu ve geniş gruplarda ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir.[10]

COVID-19'da Gebenin Ebelik Bakım ve Yönetimi

Doğum öncesi bakım, anneleri ve bebekleri gebelik ve doğumda güvende tutmak için yıllarca süren kanıtlara dayanmaktadır. Bu nedenle doğum öncesi bakımın büyük bir kısmı temel bakım olarak kabul edilmeli ve aksi halde sosyal uzaklaşma önlemleri almaları tavsiye edilmesine rağmen gebeler doğum öncesi bakıma katılmaya teşvik edilmelidir. Birleşik Krallık ve uluslararası çalışmalar, gebelerin doğum öncesi hizmetlere katılmazlarsa, anne ölümleri, ölü doğum ve diğer olumsuz perinatal sonuçlar açısından yüksek risk altında olduklarını göstermektedir.[11] Queensland Klinik Yönergesi Covid-19 pandemi sürecinde gebelere ebe liderliğinde bakım modeline uygun olarak bakım verilmesinin önemini vurgulamaktadır.[12] Ebe Liderliğinde Bakım Modeli'nde gebelik, doğum ve doğum sonu dönemde kadının ihtiyacı bulunan bakım ve danışmanlık aynı ebe ya da ebe grubu tarafından verilmektedir.[13] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) pandemi sürecinde gebelik antenatal izlem sayısının azaltılabileceğini, COVID-19 semptomları olan gebelerin randevuları sürekli öksürük semptomu olmadıkça 7 gün sonrasına, ev halkından birinde semptom gözlenmesi nedeni ile izolasyonda olan kadınlarda ise 14 gün sonrasına ertelenebileceğini bildirmektedir. Bu süreçte gebelere telefonla veya online video konferansla danışmanlık verilebileceğini önermekte ve buna yönelik rehberlerin yakın zamanda düzenleneceği bilgisini vermektedir. Ebeler, rutin randevularını kaçırmış olan kadınları takip etmek için bir sisteme sahip olmalıdır, rutin randevusu 3 haftadan fazla gecikmiş olan gebelerle temasa geçilmelidir. Yoksulluk, aile içi şiddet ve mental sağlık sorunları, evsizlik, madde kullanımı, göçmen olmak gibi birden fazla karmaşık ihtiyacı olan gebelere sürekli destek sağlanmasına özen gösterilmesi önemlidir.[4] Gebelerin önlem için gereksiz seyahatlerden kaçınmaları, kalabalıklardan, toplu taşıma araçlarından, hasta insanlarla temastan kaçınmaları ve daha da önemlisi kişisel ve sosyal hijyen kurallarına dikkat etmeleri tavsiye edilmektedir. Ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, boğaz ağrısı veya kas ağrısı semptomları olan gebelerin zama-

nında tıbbi konsültasyon ve yardım almaları önemlidir.[9]

Şüpheli olgularda tanı, alt (daha duyarlı) ve/veya üst solunum yollarından alınan örneklerin analizi ile konulmaktadır. İlk testi negatif olan ileri derecede kuşkulu vakalarda test tekrarlanır. Eğer iki analiz de negatif ise COVID-19 dışlanır. COVID-19 tanısı alan olgularda, bilgisayarlı tomografide (BT) tipik bulgu olan buzlu cam opasiteleri %56,4 oranında görülmüştür. Ağır olmayan vakaların %17,9'unda herhangi bir radyolojik bulgu izlenmemiştir. COVID-19 olgularında ultrasonografi ile de tipik bulgular elde edilebilir.[14]

Pozitif gebelerin yeterli dinlenmesi, hidrasyon, beslenme desteği, su ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Hayati belirtileri ve oksijen doygunluğunu yakından izlemek önemlidir. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hipokseminin şiddetine bağlı olarak yüksek akış nazal kanül yoluyla ek oksijen inhalasyonu (40 L / dak hızında% 60-% 100 konsantrasyon) verilmelidir. Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Diğer komplikasyonlar arasında septik şok, akut böbrek hasarı ve virüs kaynaklı kalp hasarı sayılabilir.[9] Septik şoku yönetmek için hemodinamik destek şarttır.[15] Bu nedenle, klinik durumun seyrini gösteren arteriyel kan gazlarını, laktat, böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu ve kalp enzimlerini kontrol etmek önemlidir.Maternal vital bulguların düzenli olarak izlenmesi (ateş, nabız, kan basıncı, solunum hızı ve nabız oksimetresi ile oksijen doygunluğu). Elektrolitlerin ve sıvı dengesinin, arteriyel kan gazlarının ve asit-baz durumunun dinamik değerlendirilmesi gereklidir. Fetal refahı değerlendirmek için fetüsün ultrason muayenesi ve fetal kalp hızı izlenmesi önerilir.[9]

Covid-19 salgını, perinatal anksiyete ve depresyon riskinin yanı sıra aile içi şiddet riskini arttırmaktadır. Kadınlara ve ailelere desteğin mümkün olduğunca güçlendirilmesi kritik önem taşımaktadır.Kadınlara her temasta ruh sağlığı hakkında sorular sorularak gebelerdeki risk faktörlerinin mümkün olduğunca erken evrede tespit edilmesi uzak yollardan da olsa profesyonel desteğe erişmelerine destek olunmalıdır. Sık sık gözden geçirilmesi gereken gebeler için bireyselleştirilmiş planlar düzenlenmelidir.[4]

COVID-19'da Gebenin Doğum Zamanı Ve Şekli

Doğumun zamanlaması gebenin hastalık şiddetine, preeklampsi, diyabet, kalp hastalığı vb. mevcut risk taşımasına, obstetrik öykü, gebelik yaşı ve fetal duruma göre kişiselleştirilmelidir. Tedaviye yanıt veren hafif ve stabil vakalarda, gebelik yakın gözetim altında devam ettirilebilir. Kritik durumlarda, gebeliğin devam etmesi annenin ve fetüsünün güvenliğini tehlikeye atabilir. Bu gibi durumlarda, bebek prematüre olsa bile gebeliğin sonlandırılması, gebe, ailesi ve obstetrik endikasyonlar ile belirlenir.[9]

COVID-19'un enfekte gebe kadından bebeğine dikey bulaşma (doğum öncesi/doğumda) potansiyeli konusunda önemli bir belirsizlik mevcuttur.Doğum öncesi, intrapartum ve neonatal bakımı yönetmek için kanıta dayalı rehberlerin hazırlanması için virüsün transplasental yolla bulaşıp bulaşamayacağının anlaşılması gerekmektedir. Hangi maternal vücut sıvılarının bulaşıcı olabileceğinin belirlenmesi ve hangi maternal, intrapartum ve neonatal faktörlerin perinatal geçişi etkilediğini açıklayan yeterli istatistiksel veriler henüz yeterli değildir. Bununla birlikte, dünya genelinde COVID-19 hastalığı olan kadınlardan doğan yenidoğanların yönetimi her gün gerçekleşmektedir. Yakın zamanda bulaş yönetimine yönelik rehber ve kanıta dayalı çalışma sayısının artması beklenmektedir.[16]

COVID-19 kendi başına vajinal doğum için bir kontrendikasyon olmamasına rağmen, COVID-19'lu gebeler komplikasyon korkusu ve bulaşma korkusu nedeniyle sezaryen ile doğum yapmayı tercih etme eğilimi artmaktadır. Ayrıca, COVID-19'lu gebeler doğumda karar verme sürecine daha az dahil olma eğilimi, gebelerin endişeleri ve olası doğum korkuları sezaryen talep etmelerine sebep olmaktadır.[17] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'de doğum tercihinde sezaryenin yalnızca tıbbi gerekçelerle yapılması gerektiğini bildirmektedir.[8] Çin'den, COVID-19 olan toplam 18 gebe kadını içeren iki yayınlanmış raporda, ikisi hariç tümünün doğumunun vajinal yolla gerçekleştiği ve bu yenidoğanların hiçbirine viral enfeksiyon bulaşmadığı saptanmıştır.[9] Ayrıca İngiltere Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) COVID-19 pandemi sürecinde bağımsız doğum birimleri ve evde doğum kadınları hastaneden uzak tutma ve hastane hizmetleri üzerindeki baskıyı azaltma avantajına sahip olduğunu bildirmiştir.[18]

COVID-19'da Doğumda Ebelik Bakım ve Yönetimi

Mevcut Covid-19 pandemi sürecinde doğumda annenin ve yenidoğanın güvenli ve bireyselleştirilmiş bir bakım almak en temel hakkıdır. Bu süreçte annelerin ihtiyaç duydukları fiziksel, duygusal, psikolojik ve sosyal ihtiyaçların karşılandığı sağlıklı bir doğum gerçekleştirme ihtiyacı artmaktadır. Bu nedenle, gebe ve yenidoğanın, multidisipliner hizmetleri, gerekirse acil durumları veya gelişebilecek komplikasyonları yönetebilecek kaliteli ebelik bakımına gereksinimi vardır.[19] Daha fazla izlem ve müdahaleye ihtiyaç olsa bile, kadın merkezli bireyselleştirilmiş bakım sağlamak, gebelerle iyi iletişim kurmak, duygusal destek ve stres yönetimi sunmak önemlidir. Bu zorlu zamanlarda, gebeler kendileri ve bebekleri için doğumda karar verici rollerini kaybetmiş hissetmemeli ve cesaretleri kırılmamalıdır. Özellikle bu koşullar altında, ebenin rolü, kadınlar için doğal doğumun savunucusu olarak daha iyi tanınmaktadır.[17]

Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (ICM), sağlık sistemlerinin ev doğumlarını destekleyebileceği ülkelerde, düşük riskli ve Covid-19 negatif sağlıklı gebelerin uygun ebelik desteği, uygun acil durum ekipmanı ve

transfer sağlama yeteneği varsa, birçok COVID-19 hastasının olabileceği bir hastanede değil ebe liderliğinde evde doğum yapmalarını önermektedir.[20] Pandemi sürecinde ebe liderliğinde ev doğumlarının ve bağımsız birimlerde ebe liderliğinde gerçekleştirilen doğum birimlerinin geliştirilip yaygınlaştırılması kadınları hastaneden uzak tutma ve hastane hizmetleri üzerindeki baskıyı azaltma adına oldukça önem kazanmaktadır. Destekleyici bir ağda çalışan kalifiye ebeler tarafından desteklendiğinde sağlıklı kadınlar için ev doğumlarının tıbbi müdahaleye duyulan ihtiyacın azalması, sürecin doğal ilerlemesi, anne konforunun artması da dahil olmak üzere güvenliğini destekleyen önemli kanıtlar vardır. Bu nedenle doğum için ebe tarafından yönlendirilen bakım ortamlarının kullanılabilirliği pandemi sırasında mümkün olduğunca yaygınlaştırılmalıdır.[19]

COVID-19 salgını sırasında doğumda evde doğum mümkün olmayan yerlerde DSÖ ve ICM aşağıdaki ilkelere uyulmasını önermektedir:

• Nerede ve ne zaman olursa olsun, fiziksel ve mental sağlık için kanıta dayalı, adil, güvenli, şefkatli ve saygılı bakım sağlanmalı, gerekirse uzaktan erişim sağlanarak bakım ve danışmanlığa devam edilmelidir.

• Uygun olduğunda doğumun ilk evrelerinde uzaktan erişim sağlanarak gebenin evde daha çok zaman geçirerek hastaneye geç gelmesi desteklenmelidir.

• Gebe ve yeni doğan bebeklerin insan hakları mümkün olduğunca korunmalıdır.

• En üst düzeyde hijyen önlemleri ve sosyal mesafeyi sağlanmalıdır.

• Kişisel koruyucu ekipman kullanımına ilişkin ulusal rehberler takip edilmelidir.

• İstenirse doğum refakatçisi (destekçisi) sağlanmalıdır.

• Gereksiz müdahaleler önlenmelidir.

• Anneler gerekli olmadıkça yeni doğan bebeklerinden ayırmamalıdır.

• Emzirme teşvik edilmeli ve desteklenmelidir.[19]

Geliştirilmiş enfeksiyon kontrolü önlemleri arasında doğum salonundaki personel sayısıyla ilgili kısıtlamalar bulunmaktadır. Bu, çapraz kontaminasyonları, bakım yerleri arasındaki hareketliliği, dış ziyaretçi ve bakım sağlayıcıların sayısını en aza indirgemek içindir. COVID-19 şüphesi veya teyit edilmiş bir vaka olduğunda, suda doğum sürecinin, enfeksiyonun potansiyel yayılımını sınırlamak için revize edilmesi gerektiği bildirilmektedir.[21]

COVID-19'da Doğum Sonu Ebelik Bakım ve Yönetimi

Mevcut kanıtlar gebelik sırasında dikey bulaşmanın olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, COVID-19 annelerinden doğan bebekler doğumdan sonra enfeksiyonu alabilirler. Bunun için mevcut veriler doğrultusunda geç kordon klempleme ve anneler ile yeni doğanlar arasında ten tene temas gibi uygulamalar önerilmez. Emzirmenin güvenliği ile ilgili kanıtlar hala sınırlıdır. [21] Bununla birlikte, eldeki bilgilere göre, SARS-CoV-2'nin anne sütü yoluyla iletilebileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.[22] Chen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada altı enfekte annenin anne sütünde SARS-CoV-2 varlığını tespit edilememiştir. [10] Benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin, ciddi akut solunum sendromu koronavirüsleri (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-Co-V) gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına da neden olan diğer iki koronavirüs ile yakından ilişkili virüslerin hiçbiri için anne sütüne viral geçiş kanıtı gösterilmemiştir.[23]

Son çalışmalar anne pozitif olduğunda bebeklerin en az 14 gün anneden ayrı bir odada tutulmasını önermektedir. Bu süre zarfında doğrudan emzirme tavsiye edilmez. Anne sütü, bebekleri korumak için önemli bir antikor kaynağı olduğundan, annelerin emzirmeye teşvik edilmesi gerektiği görülmektedir. Emzirmek isteyen annelerin bebeğinden geçici olarak ayrılması sırasında sütünü sağmaya teşvik edilmeleri önerilmektedir. Anne sütünü sağmadan önce uygun hijyen sağlamalıdır. Sağma işleminden sonra, anne sütüyle temas eden pompanın tüm parçaları iyice yıkanmalı ve lastik pompası üreticinin talimatlarına göre dezenfekte edilmelidir. Anne sütü bebeğe sağlıklı bir kişi tarafından verilmelidir. Birbirinden ayrılmamış anne ve bebekleri için ise, kadın emzirmeyi istiyorsa, bir maske ve koruyucu ekipman kullanmasını ve her beslenmeden önce elleri hijyenik tutması önerilmektedir.[24] Bununla birlikte, perinatal asfiksi veya ventilatör desteğine ihtiyaç duyulduğunda, süreç daha karmaşık olacaktır. Sürekli izleme gerektiren yenidoğanın izolasyon ünitesinde takibi yapılmalıdır. COVID-19 anne bebekleri için özel bakım yerleri önceden belirlenmelidir; bakım ekiplerinin iş akışı ve enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda eğitilmesini gerektirmektedir. [21]

Sonuç olarak perinatal dönemde virüsün komplikasyonları ve sonuçları hakkında sınırlı bilgi göz önüne alındığında, COVID-19'dan etkilenen veya şüphelenilen anneler için küresel ve bölgesel süreçlere ve yönergelere göre güncel ebelik bakım ve yönetimi sağlanması önerilmektedir. Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile mücadelede en ön safta çalışan 56 bin ebe vardır. Ülkemizde ve tüm dünyada kadın haklarının savunucusu olan ve kaliteli bakım, eşitlikçi yaklaşımla önderlik eden ebelere COVID-19 pandemi sürecinde de her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. İnanç Mendilcioğlu. [Opinion About Coronavirus Infection During Pregnancy (COVID-19) (2. Information, 21.03.2020)]. İstanbul : Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. 2020. http://www.tmftp.org/files/Duyurular/corona2.pdf

2. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak Situation. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019. 2020a.

3. Sağlık Bakanlığı (SB). Covidien-19 Current Situation in Turkey. Ankara: 2020a.

4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-28-covid19-pregnancy-guidance.pdf. 2020a.

5. Sağlık Bakanlığı (SB). COVID-19 (SARS-CoV-2 INFECTION) GUIDE. Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2020b).

6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, & Hu Y. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. The Lancet; 2020;395(10223).

7. The *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG). *Novel Coronavirus 2019 (COVID-19).* https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019

8. World Health Organization, WHO. Q&A on COVID-19, Pregnancy, Childbirth and Breastfeeding. https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding: 2020b.

9. Liang H, & Acharya G. Novel. Corona Virus Disease (COVID-19) in Pregnancy: What Clinical Recommendations to Follow? Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica. 2020: DOI:10.1111/aogs.13836.

10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical Characteristics and Intrauterine Vertical Transmission Potential of COVID-19 Infection in Nine Pregnant Women: A Retrospective Review of Medical Records . *The Lancet.* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

11. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. 2020. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-28-covid19-pregnancy-guidance.pdf:.

12. Queensland Clinical Guidelines. Perinatal Care of Suspected or Confirmed COVID-19 Pregnant Women. 2020. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0033/947148/g-covid-19.pdf: Queensland Clinical Guidelines.

13. World Health Organization (WHO). *WHO Recommendation on Midwife-led Continuity of Care During Pregnancy.* Geneva. 2016.

14. Mendilcioğlu İ, & Demir N. Gebelikte Coronavirüs Enfeksiyonu (COVID-19) Hakkında Görüş (3. Bilgilendirme,03.04.2020). Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği. 2020. http://www.tmftp.org/files/Duyurular/TMFTP%20COVID19-3.pdf:

15. Özcan H, Elkoca A, Yalçın Ö. COVID-19 Enfeksiyonu ve Gebelik Üzerindeki Etkileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 2020. DOI:10.21673/anadoluklin.708151.

16. Puopolo K, M. Kimberlin D. W, Cummings J. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine and Committee on Infectious Diseases. 2020. https://www.thehospitalist.org/hospitalist/article/221157/pediatrics/management-infants-born-mothers-covid-19

17. Vivilaki V. G, Asimaki E. Respectful Midwifery Care During the COVID-19 Pandemic. European Journal of Midwifer. 2020. DOI:https://doi.org/10.18332/ejm/120070.

18. National Health Service (NHS). Clinical guide for the Temporary Reorganisation of Intrapartum Maternity Care During the Coronavirus Pandemic. 2020. https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0241-specialty-guide-intrapartum-maternity-care-9-april-2020.pdf:.

19. The Royal College of Midwives. Guidance for Provision of Midwife-Led Settings and Home Birth in the Evolving Coronavirus (COVID-19) Pandemic. 2020. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-09-guidance-for-provision-of-midwife-led-settings-and-home-birth-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic.pdf: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.

20. International Confederation of Midwives (ICM). *COVID-19 Resources.* The Netherlands. 2020. https://www.internationalmidwives.org/covid-19-resources.html

21. Ashokka B, Loh M.-H, Tan C. H, Su L. L, Young B. E, Lye C. Care of the Pregnant Woman with COVID-19 in Labor and Delivery: Anesthesia,Emergency cesarean delivery, Differential diagnosis in the acutely ill parturient, Care of the newborn, and Protection of the Healthcare Personnel. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2020. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.005.

22. The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Statement on Coronavırus 2019 (COVID-19). 2020. https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus.

23. Berveiller P, Guerby P, Garabedian C. COVID-19 and Breastfeeding: Not That Simple. Journal of Human Lactation. 2020. https://doi.org/10.1177/0890334420917102.

24. Asadi L, Tabatabaei R. S, Nejad H. S, Mohammadi M. New Corona Virus (COVID-19) Management in Pregnancy andChildbirth. *Archives of Clinical Infectious Diseases.2020.* DOİ: 10.5812/archcid.102938.

Bölüm 58

TARIMSAL ATIKLARIN YEM DEĞERİNİ MİKROBİYAL YÖNTEMLERLE ARTIRMAK İÇİN YAPILAN ÇALIŞMALAR

Abdul QUDOOS
Ismail BAYRAM[1]

1 Afyon Kocatepe Universitesi,Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ibayram1965@gmail.com

1.Giriş

Dünyada her yıl enzimatik bozunma ile kullanılabilecek ve atık olarak üretilen tonlarca tarım, orman ve tarımsal tabanlı endüstriyel ürün üretilmektedir. Tarımsal atık ürünleri, yani buğday samanı, ayçiçeği sapları, pamuk tohumu kabukları, pirinç, vb. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, sınırlı yem kaynaklarına sahip hayvanların beslenmesi için kullanılabilecek yem kaynağı olması açısından çok önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bitki hücre duvarında bulunan lignin, selüloz ve hemiselüloz ile kompleks bir yapı içinde olarak onları korur. Lignoselülozik materyalden yem olarak yararlanabilmek için delignifikasyon işlemi yani bu kompleks yapının parçalanması gereklidir. Lignoselülozlu materyal içindeki lignini parçalamak ve bozmak için fiziksel, kimyasal ve biyolojik (bakteriler, mantarlar) yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda, ligninin mantarlarla dekompoze edilerek parçalanması konusu sıklıkla incelenen bir konu haline gelmiştir. Lignoselülozik maddeler, bol miktarda doğal olarak bulunan yenilenebilir maddelerdir (Farrell ve ark. 2006). Odun kalıntıları (talaş ve kağıt fabrikası atıkları) çayır otları, kağıt atıkları, tarımsal kalıntıları (saman, kabuklar,kavuzlar, koçanlar, saplar, fındık kabukları, gıda dışı tohumlar), evsel atıklar (lignoselüloz çöp ve kanalizasyon), gıda endüstrisi kalıntıları ve belediye katı atıkları atıklardaki % 60'tan fazla biyokütleyi lignoselüloz içerik oluşturmaktadır (Rodriguez ve Toca, 2006; Bilal ve Asgher, 2016). Lignoselülozlu materyali parçalama kabiliyetine sahip olan mantarlar, kimyasallar, yakıt, küspe ve kağıt dahil olmak üzere çeşitli endüstriler için çok sayıda uygulamaya ve biyoteknolojik potansiyele sahiptir. Mantarların lignoselüloz içeren hammaddeleri bozma kabiliyeti, son derece etkili enzimatik sistemlerinden kaynaklanmaktadır (Andlar ve ark.2018).

Lignoselülozlu materyallerin mantarlar ile inkubasyona bırakılarak parçalanması, nispeten ucuz ve çevre dostu yöntemlerle ayrıştırılması ile sonuçta substratın besleyici değerinin artması sağlanmaktadır (Sarnklong ve ark. 2010; Van Kuijk ve ark. 2015a). Lignoselülozlu materyalin beyaz çürüklük mantarlardan *Ceriporiopsis subvermispora* ve *Lentinula edodes* ile l6-12 haftalık inkubasyonundan sonra materyalin başarılı bir şekilde dekompoze olduğu ve böylece selülozlu bir substratın kalıntı olarak kaldığı rapor edilmiştir (Okano ve ark. 2005; Van Kuijk ve ark. 2015a). Araştırma denemelerinin çoğu sadece bu inkubasyonların son ürünü üzerinde durmaktadır. Bu işlem sırasında oluşan ara ürünler hakkındaki bilgiler, mantarların lignoselülozu nasıl parçaladığını ve dekompoze ettiğini anlamaya yardımcı olabilir. Böylece, bu durum, tekniği daha da geliştirmek için kullanılabilir. Rumen ortamında farklı olarak lignoselülozlu materyaller bakterilerle parçalanarak ruminantlar için enerji verici yem materyali hale getirilmektedir (Van Kuijk ve ark. 2015b).

Lignoselülozlu materyalin hayvan yemi haline getirilmesinden ve biyo-dönüşümünden ideal olarak sorumlu olan mikroplar yüksek ligninolitik kapasiteye sahip olmalıdır. Konuyla ilgili olarak, kayın talaşı, kolza samanı, ayçiçeği samanı, kamış samanı ve pirinç kavuzu, farklı mantar türleriyle 60 gün katı hal fermantasyon yöntemiyle inkubasyona bırakılarak yapılan çalışmada, mantarların bitkisel artıklardaki lignoselülozik yapıyı parçalayabildikleri ortaya konulmuştur (Zadrazil, 1980). Çalışmada, bitkisel artıkların delignifikasyon süreci, hızı ve in vitro sindirilebilirliği tamamen bitki substratının çeşidi, mantar türlerine bağlı olduğu rapor edilmiştir. Buğday samanı, buğday bitkisinden elde edilen bir yan üründür ve dünyada yılda yaklaşık 529 milyon ton üretmektedir (Govumoni ve ark., 2013). Buğday samanı biyolojik yöntemlerle muamelesinden sonra daha kaliteli bir yem maddesi olarak kullanılabilir, ancak yüksek lignin içeriği enzimatik aktivitenin ve mikrobiyal degradasyonun fazla olmasına izin vermez ve bu nedenle besin değerleri çok fazla artmaz. Şeker kaybını, enerji tüketimini ve nihayetinde parçalanabilirliği geliştiren gereksiz yan ürünlerin miktarını en aza indirmiş olan lignoselülozun parçalanabilirliğini arttırmak için ön işlem uygulaması üzerinde araştırmalar yapılmıştır (Hu ve ark., 2008). Örneğin bunlardan alkalin ön işlemi, selüloz, hemiselüloz ve lignini %90 oranında içeren buğday samanında degradasyon verimliliğini artırır.

Biyolojik ön arıtma sürecinde, lignin ve hemiselülozları lignoselülozik yapıdan ayırmak için bakteriler, enzimler ve çürükçül mantarlar kullanılır ve bu biyolojik işlemler daha az enerji tüketimi ve çevre dostu olması nedeniyle avantajlıdır (Chen ve ark. 2010). Lignoselülozik biyokütlenin etkin biyodegradasyonu, çeşitli bakteri ve mantarlar dahil olmak üzere mikrobiyal karışım tarafından gerçekleşir ve bu mikrobiyal karışım adaptasyon kabiliyetini arttırmak, üretkenliği arttırmak, enzimatik sakrifikasyon etkinliğini arttırmak, şeker kullanımı sırasında pH'nın kontrolü ve substrat kullanımını arttırmak gibi birçok avantajı vardır (Kalyani ve ark. , 2013).

2.Lignoselülozik biyokütle

Lignoselülozik biyokütle (material;LSM), bitki hücre duvarının ana bileşeni olan en çok miktarda bulunan organik maddedir ve iki karbonhidrat polimeri, selüloz, hemiselüloz ve aromatik polimer lignini içerir. Genel olarak selüloz, hemiselüloz ve lignin aralığı sırasıyla% 30-60,% 20-40 ve% 15-25'dir (Nanda ve ark. 2015; Sawatdeenarunat ve ark. 2015).

2.1. Selüloz

Selüloz, 1,4-1,4-glikozidik bağlarla bağlanan d-glukospiranoz alt birimlerinden oluşan doğrusal bir homopolimerdir. Tekli glikoz birimleri birbirine göre 180 ° döndürüldüğünden, tekrar eden birim disakkarit,

sellobiyozdur. Selüloz şeritleri, moleküller arası hidrojen bağları ve van derWaals kuvvetleri tarafından stabilize edilen mikro-fibriller oluşturur (Andlar ve ark.2018). Selüloz, glikoz disakkarit birimlerinin bir polisakkarit polimeridir, bitki hücre duvarının önemli bir bileşenidir ve β-1, 4-glikozit bağlarıyla sıkıca bağlanır (Hendriks ve Zeeman, 2009; Moglia, 2008). Selüloz molekülleri, selülozun biyodegradasyonunda kritik bir rol oynayan farklı yönlere sahip hidrojen bağları ile bağlanır (Zheng ve ark. 2014).

2.2. Hemiseluloz

Hemiselüloz, monomerik şeker ve şeker asitlerinden oluşan bir polisakkarittir: 1,4-1,4- ve β-1,3-glikozidik bağlarla birbirine bağlı d-ksiloz, d-mannoz, d-galaktoz, d-glukoz, L-arabinoz, 4-O-metil-glukuronik, d-galakturonik ve d-glukuronik asitlerden oluşur (Andlar ve ark.2018). Hemiselüloz, bitki biyokütlesinin% 15-35'i, pentozlar (ksiloz ve arabinoz), heksozlar (glikoz, galaktoz ve mannoz) ve şeker asitleri dahil olmak üzere farklı polisakkaritlerin dallı heterojen polimeridir. Dallanmış doğası nedeniyle, LSM'nin sertliğini arttıran selüloz ve lignin ile bağlanır. Sudaki çözünürlüğü 150°C - 180°C'de başlar (Hendriks ve Zeeman, 2009; Moglia, 2008; Zheng ve ark. 2014).

2.3. Lignin

Lignin, C-C ve C–O bağlarının düzensiz birleştirilmesi ile birbirine bağlanmış fenilpropan türevlerinden oluşan üç boyutlu bir yapıya sahip karmaşık bir amorf heteropolimerdir. Üç temel yapısal monomer içerir: kumaril alkolden türetilmiş p-fenil monomer (H tipi), koniferil alkolden türetilmiş guaiasil monomer (G tipi) ve sinapil alkolden türetilmiş siringil monomer (S tipi). Lignin, hemiselüloz ve selüloza bağlıdır ve bitki duvarındaki ana işlevi yapısal destek, geçirimsizlik, mikrobiyal atak ve oksidatif strese karşı direnç sağlamaktır (Andlar ve ark.2018). lignin, bitki hücre duvarının üç boyutlu yapısını oluşturmak için selüloz ve hemiselülozun çimentoları gibi davranır. LSM'de lignin daha yüksek içeriklerde bulunur, lignin, suda çözünmez ve LSM'nin biyolojik ve kimyasal bozunmaya en dirençli bileşenidir (Chandra ve ark. 2012; Rollini ve ark. 2014; Lindman ve ark., 2010).

3. Lignoselülozik biyokütlenin biyolojik olarak ön işlemden geçirilmesi

LSM'nin ön işlemden geçirilmesi, lignin, hemiselülozlar ve selülozun çözünürlüğünü ve biyodegradasyonunu arttırır (Parawira, 2012; Schroyen ve ark. 2015; Zhong ve ark. 2011). Ön işlem, biyokütlenin enzimatik hidrolizinde ve daha sonra biyoetanol üretiminde önemli bir adımdır (Govumoni ve ark.2013). Ön-muamele yöntemlerinin amaçları, selülozun kristalliğini sınırlamak, lignin bariyerlerini parçalamak ve enzimatik re-

aksiyonlar için yüzey alanını arttırmaktır. Tüm bu ön arıtma işlemleri, sindirilebilirliğin ve biyogaz üretiminin artmasına yol açabilir (Mosier ve ark., 2005; Schroyen ve ark., 2014).

Toplam işlem maliyetinin yaklaşık % 40'ını oluşturan lignoselülozik materyalin (LSM) biyolojik ön işlemden geçirilmesi, biyoetanol prosesinde ilk ve en kritik zorlu adımdır. Bu işlemin selüloz sindirilebilirliği üzerinde etkileri vardır, detoksifikasyon, enzim yüklemesi, atık arıtma talepleri ve diğer değişkenler dahil edildiğinde maliyetli unsurlar olarak göze çarpmaktadır (Zhang, 2008). LSM'de ön-işlemler, karbonhidratların monomerik şekerlere hidrolizini sağlamak için biyokütlenin makroskopik ve mikroskopik yapısı ile kimyasal bileşimini değiştirir. Ön-muamele işlemi, enzimatik parçalamadan sonra fermente edilebilir şeker konsantrasyonunu arttırarak verimliliği arttırmaktadır. İdeal ön işlem süreci, LSM'nin hızlı hidroliz için kullanılabilir hale getirilmesiyle boyut küçültülmesi ihtiyacını ortadan kaldırmalı, inhibitör bileşiklerin oluşumunu azaltmalı ve uygun maliyetli olmalıdır (Gupta ve Verma, 2015).

Herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan LSM'nin hidrolizi, toplam şekerlerin yaklaşık % 20'sinden daha azını verir, ancak ön işlemden sonra yapılırsa,% 90'a kadar çıkabilir (Alizadeh ve ark., 2005). Suhara ve ark. (2012), bambu saplarının basidiomycete mantarlarıyla delignifikasyonu ile biyoetanol üretiminde biyolojik olarak ön işlemden geçirerek bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada basidiomycete Punctularia sp. TUFC20056 ve tanımlanamayan bir basidiomycete TUFC20057 türüne ait toplam 51 adet beyaz çürükçül mantar izole elde edilmiş ve bunların Lignin'i Ceriporiopsis subvermispora FP90031 ve Phanerochaete sordida YK624'ye göre % 50 oranında parçalayabildikleri ortaya konulmuştur. Biyolojik ön işlem sırasında, hücre dışı hidrolitik ve oksidatif enzimlerin çeşitleri I. lacteus tarafından üretilmiştir. Hidroliz verimi 28 günde % 82 oranında olduğu saptanmıştır. Taha ve ark. (2015), lignoselülozu parçalayan mikroorganizmaların birlikte kültürlenmesi yoluyla saman dekompozisyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Eucalyptus grandis'in biyolojik ön işleminin toz ve beyaz çürükçül mantarlarla delignifikasyonunda şeker oranının yirmi kat azaldığı bildirilmiştir (Castoldi ve ark. 2014). Çalışmada Pleurotus ostreatus ve Pleurotus pulmonarius mantarlarının lignini seçici olarak parçaladığı ve bunun da FTIR ve mikroskobik analiz ile kanıtlanabildiği ortaya konulmuştur.

Potumarthi ve ark. (2013), pirinç kabuğunu Phanerochete chrysosporium ile muamele etmişler ve pirinç kabuklarının delignifikasyonunda bahsedilen mantarların etkili olduğunu farketmişlerdir. Delignifikasyonda ön muamele işleminden geçirilmiş LSM üzerinde etkili olan enzimler, selülaz, ksilanaz, lignin peroksidaz, glikosidaz ve aril alkol oksidaz olarak tespit edilmiştir.

Mısır koçanının steril olmayan koşullar altında biyolojik ön muamele ile enzimatik hidrolizinde 42 günlük inkubasyonda ligninin % 43 oranında etkili bir şekilde parçalanmasıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca enzimatik hidrolizin artması nedeniyle biyokütle yapısı değişmiştir (Song ve ark. 2013).

Cianchetta ve ark. (2014), C. subvermispora mantarlarının buğday samanını etkili bir şekilde delignifiye ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmada 10 haftalık ön işlemden sonra minimum kayıplar ve % 44'e kadar çıkan miktarda en yüksek şeker verimi elde edilmiştir.

Mısır koçanının C. subvermispora mantarıyla muamelesi sonucunda, sadece etkili bir şekilde delignifikasyon işlemi değil, aynı zamanda ortamdaki şekerlerin 2-3 kat daha fazla azaldığı da tespit edilmiştir (Wan ve Li, 2011).

Lignoselülozik materyaller (LSM), yenilenebilir enerji üretimi için büyük potansiyel içeren en bol bulunan organik kaynaklardır. LSM, bitki hücre duvarlarında bulunan ucuz karbonhidratların bir kaynağıdır ve orman kalıntılarından, tarımsal, şehir ve endüstriyel faaliyetlerden bol miktarda elde edilebilir (Moglia, 2008; Zheng ve ark., 2014). Ayrıca, insan ve hayvan gıda ürünleriyle de rekabetçi olmayan enerji ürünü olarak da yetiştirilebilirler (Frigon ve ark., 2012). LSM'nin dönüştürülmesi çevresel atıkların birikiminin azaltılmasına yardımcı olarak, yenilenebilir bir enerji kaynağıdır ve böylece çevre sorunlarını en aza indirir (Mtui, 2009; Taherzadeh ve Karimi, 2008). LSM'nin doğal ve kimyasal bileşimi, mikropların şekeri parçalama yeteneğini azaltır. Bu nedenle, ön-muamele süreci, biyolojik olarak parçalanabilirliği geliştirmek için LSM'nin kimyasal bileşimini parçalamak adına büyük önem taşımaktadır.

LSM'yi parçalamak için kullanılan ön arıtma işlemleri mekanik, termal, kimyasal ve biyolojik yöntemler olarak kategorize edilebilirler. Ön arıtma tekniğinin türü belirli faktörlere, yani organik atıkların doğasına, ön arıtmanın işletme maliyetine ve kullanım kolaylığına bağlıdır. Bu farklı ön-işlem yöntemleri arasında, enzimatik ön-muamele, oksidatif ve hidrolitik enzimlerin bakteri ve mantarlar tarafından kullanımı büyük önem taşımaktadır (Mtui, 2009).

Ön işlem yöntemi, nispeten kısa reaksiyon süresi, enzimler için düşük beslenme gereksinimi nedeniyle daha uygundur (Wei, 2016). Buna ek olarak, enzimatik ön işlem yöntemi pahalı ekipman içermez (Ometto ve ark., 2014).

3.1. Fiziksel ön işlemler

LSM'nin yapısını parçalamak için partikül boyutunun azalmasına neden olan fiziksel (mekanik) ön arıtma yöntemleri kullanılır (Menardo ve ark. 2012; Patil ve ark. 2016; Take ve ark. 2006). Öğütme, radyasyon,

hidrotermolizis (sıcak su), yüksek basınçlı buhar uygulaması, ekstruzyon uygulamaları fiziksel işlemler olarak isimlendirilmektedirler (Hu ve ark.2008). Fiziksel ön işlemlerle bakteriyel saldırı için yüzey alanı arttırılır (Hjorth ve ark.2011; Lindmark ve ark. 2012; Tsapekos ve ark.2015).

3.1.1 Termal (ısı) ön işlemler

Termal ön işlemde, ısı enerjisi selüloz ve lignoselülozun kristal yapısındaki hidrojen bağlarını parçalar ve mikroplar ve enzimler için yüzey alanlarını arttırır (Čater ve ark. 2014; Menardo ark. 2012). Isı, LSM'nin parçalanmasını arttırmak için yüksek basınçla birleşir (Fernandez-Cegri ve ark. 2012; Hesami ve ark. 2015; Rodriguez ve ark. 2017). Bu alanla ilgili olarak mikrodalga ön işlemi, buhar patlaması, sıcak kombine sıvı ve buhar ön işlemi gibi diğer bazı ısıl ön işlemler de dikkate alınmaktadır (Bauer ve ark., 2009; Fernandez-Cegri ve ark., 2012; Gonzalez ve ark., 2014; Li ve ark. ., 2016; Lizasoain ve ark. 2016; Sapci, 2013; Theuretzbacher ve ark. 2015).

3.2. Kimyasal ön işlemler

LSM'nin fiziksel ve kimyasal bileşimini değiştirmek için asitler, bazlar ve iyonik sıvılar kullanarak yapılan kimyasal ön işlemler, LSM'nin bozulması için en yaygın kullanılan yöntemlerdir (Gao ve ark. 2013; Mohsenzadeh ve ark. 2012; Taherdanak ark. 2016). Bu yöntem lignin ve hemiselülozu değiştirmek veya çıkarmak, ayrıca selüloz kristalliğini azaltmak için yapılır (Kabir ve ark. 2014; Michalska ve ark. 2012). Bu yöntemi kullanmanın dezavantajı, yüksek maliyetli olması ve ciddi çevresel etkileri olmasıdır. Bu dezavantajın üstesinden gelmek için termo-kimyasal ön işlem yöntemi kullanılmaktadır. (Bolado-Rodriguez ve ark., 2016; Eskicioğlu ve ark., 2017; Karray ve ark., 2015).

3.3. Biyolojik ön işlemler

Biyolojik ön işlemler, biyokütleyi parçalamak için bakteri, mantar ve enzimlerin kullanımını içerir. Lignin ve hemiselüloz, selüloza kıyasla biyolojik saldırılara karşı savunmasızdır (Zhang ve ark., 2011). Örneğin mikroplar, yani Trichoderma reesi ve Trichoderma viride, polisakkaritlerin monosakkaritlere dönüştürülmesine bağlı olarak LSM'yi dönüştürmek için kullanılır (Wagner ve ark. 2013). Beyaz çürükçül mantarlar (BÇM), enzimatik hidroliz için lignoselülozlara nüfuz etme yeteneğine sahiptir (Parawira, 2012; Taherzadeh ve Karimi, 2008). LSM'nin biyolojik ön işlemi basit, ucuz ve çevre dostudur, çünkü yüksek enerji girdileri veya kimyasallar gerektirmez. Mantarlar, bakteriler ve enzimler LSM'nin biyolojik olarak parçalanabilirliğini sağlarlar (Zhang, 2008; Zheng ve ark., 2014).

3.3.1. Mantarlarla yapılan ön işlemler

Odun çürükçül mantarlar benzersiz bir parçalama etkinliğine sahiptir ve geviş getiren hayvanlarda yem olarak kullanılabilecek LSM'nin bes-

leyici değerini arttırmak için ön işlemde potansiyel olarak kullanılabilir (Chaturvedi ve Verma., 2013). Odun çürükçül mantarlar, hem lignini hem de polisakkaritleri parçalayabilen yumuşak çürükçül mantarlar olarak isimlendirilirler. Bunlar kahverengi ve beyaz çürükçül mantarlar (BÇM) olarak kategorize edilmektedirler (Jalc, 2002). BÇM tarafından ligninin seçici olarak parçalanması, bu organizmaların LSM'nin ön-muamelesinde kullanılabilir olmasını sağlamaktadır (Palmer ve Evans, 1983).

3.5. Enzimatik ön işlemleri

Enzimlerin LSM üzerindeki etkisi, enzimlerin tipine, LSM'nin bileşimine ve ayrıca enzimlerin reaksiyon özgüllüğüne bağlıdır (Michalska ve ark. 2015; Van Dyk ve Pletschke, 2012). Örneğin, farklı bakır iyonları içeren fenoloksidazdan türetilen lakkaz, substrattaki fenollerin, anilinlerin ve aromatik tiyollerin oksidasyonunu katalize eder (Elbeshbishy ve ark., 2017). BÇM tarafından üretilen bir başka enzim olan mangan peroksidaz, Mn2 + 'nın Mn3 +' ya oksidasyonunu katalize eder ve böylece lignin bağını koparır (Ravindran ve Jaiswal, 2016). Trichoderma reesei'den ekstrakte edilen selülaz, LSM'de büyük porsiyonlarda bulunan çözünmeyen selülozu parçalamaktadır (Gerhardt ve ark., 2007). Enzimlerin aktivitesi, substratın bileşimine, inkübasyon süresine, sıcaklığa, pH seviyesine ve reaktör konfigürasyonuna bağlıdır (Parawira, 2012). LSM'den biyoyakıt üretimini (yani etanol) arttırdığı için çok önemlidir.

Lignin, selüloz ve hemiselüloz içeren bitki hücre duvarlarından oluşan LSM, dünyada en çok bulunan organik maddelerden biridir. Selüloz ve hemiselüloz enerji kaynağı olarak kullanılabilen polisakkaritlerdir. Bitki biyokütlesindeki lignin, ruminal mikrobiyota tarafından selüloz ve hemiselülozun etkin bir şekilde kullanılması için önemli bir engeldir ve son zamanlarda lignini parçalamak için kimyasal, fiziksel ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır (Chaturvedi ve Verma, 2013).

4. Lignini parçalamak için enzim karışımlarının kullanılması

Basidiomycete mantarlarının salgıladıkları enzimler LSM'in parçalanmasında etkili olmaktadır. Lakkaz, peroksidaz, Hidrokinonlar, sellobiyoz dehidrogenaz, Redox-Aktif Glikopeptitler gibi enzimler bu konuda örnek verilebilir (Hatakka ve Hammel,2010).

Mantarlarla ligninlerin delignifikasyon işleminde lakkaz, peroksidaz, lignin peroksidaz (LiP), manganez peroksidaz (MnP) ve çok yönlü peroksidaz (VP) gibi bir çok enzim kullanılmaktadır (Kirk ve Farrell, 1987). Bu sürece aromatik peroksijenazlar (APO'lar) ve boya-renk giderici peroksidazlar da dahil olmaktadır (Hofrichter ve ark. 2010). Yukarıda zikredilen peroksidazlar, oksidatif reaksiyonları katalize etmek için elektron alıcısı olarak hidrojen peroksidi kullanmaktadır (Kirk ve Farrell, 1987).

5. Lignoselülozlu materyali parçalayabilen en etkili mantar türleri

Buğday samanıyla muamele edilen mantarların yani P. brevispora, Trametes versicolor, C. subvermispora ve Polyporus siliatların karşılaştırılmasında kuru madde sindirilebilirliğinin artırılabildiği sonucuna varılmıştır (Arora ve Sharma, 2011; Tuyen ve ark. 2012, 2013; Valmaseda ve ark. 1991). Buğday samanının iki ay boyunca P. eryngii ile inkubasyonunda oluşan delignifikasyon ile substratta ağırlık kaybının yaklaşık% 80 olarak gerçekleştiği ortaya konmuştur (Valmaseda ve ark., 1990). C. subvermispora ve P. eryngii, organik maddenin ciddi yapısal değişikliklerine veya in vitro rumen sindirilebilirliğine yol açan iyi sonuçlar göstermiştir (Del Rio ve ark. 2001; Hassim ve ark. 2012; Okano ve ark. 2005).

Farklı türdeki mantarların kombine edilerek kullanımı, monokültürlere kıyasla daha avantajlıdır. Pleurotus sajor-caju, T. versicolor ve P. chrysosporium ortak kültürleri,% 5 delignifikasyonla sonuçlanan monokültürle karşılaştırıldığında, ladin talaşında % 16 oranında daha fazla delignifikasyon ile sonuçlanmıştır (Asiegbu ve ve ark. 1996).

6. Mantarlar ile delignifikasyonu etkileyen faktörler

6.1. Substrat farklılığı

Substrat, farklılığı ön işlem deneylerini etkileyebilir. Aynı kökenli LSM her zaman aynı bileşime sahip olmayabilir. Labuschagne ve ark. (2000), aynı tarlada ve aynı dönemde yetiştirilen 15 farklı çeşit buğday samanının bileşimi arasında bir karşılaştırma yapmıştır. Aynı buğday samanının partisiyle de ilişkili olan delignifikasyon, bir deneyde, Phlebia floridensis'in diğer bölgelerin buğday samanlarına kıyasla kuzey Hindistan'dan elde edilen buğday samanlarını daha etkili bir şekilde delignifiye ettiğini ortaya koymuştur. Üç farklı mantarın enzim lakkazının zamanlaması ve kinetiği, farklı kökenlerden elde edilen buğday samanları kullanıldığında değiştiği rapor edilmiştir (Arora ve Sharma, 2009).

6.2. Kültür şartları

Biyolojik ön işlemler bir sıvı karışımı kullanmak yerine nemli bir substrat kullanılarak katı hal fermantasyon (SSF) olarak gerçekleştirilir (Reid, 1989). SSF, daha küçük, ucuz ve daha basit fermenter, daha az atık üretimi ile substratın daha iyi havalandırılması nedeniyle avantajlıdır (Reid, 1989; Zhu ve ark. 2011). SSF, bakterilere kıyasla delignifikasyon için mantarlar için daha uygundur ve sterilizasyon, inokulum, havalandırma derecesi, partikül büyüklüğü, nem içeriği, pH, sıcaklık ve zaman gibi kültür koşullarından etkilenebilir (Reid, 1989).

Delignifikasyonu etkileyebilecek faktörler, fiziksel ön işlem sırasında azaltılan partikül boyutudur (Agbor ve ark., 2011). Daha iyi mantar etkinliği için partikül boyutunun ayarlanması, fiziksel işlemin mantar uygu-

laması ile kombinasyonunun bir göstergesidir. Ruminant beslenmesinde, partikül büyüklüğü mikrobiyal etki için yeterli olmalı ve partiküller rumen içinde yeterli süre kalmalıdır (Tamminga, 1993). Ancak partikül şekli rumen sindirimi için de önemlidir (Kammes ve Allen, 2012). İnokulant miktarı ve tipi substratın kolonizasyonunu etkiler. İnokulant miktarı da önemlidir, yani daha fazla miktarda İnokulant, substratı tamamen kolonize etmek için gereken daha kısa süreye yol açar (Mehboob ve ark. 2011).

7. Ruminant beslenmesinde mantar ve bakteriler

Mikrobiyal biyokütle protein kaynağı olarak kullanılabilir ve bu açıdan mantarlar avantajlıdır, çünkü mantarlar bazı esansiyel amino asitler içerir (Kuhad ve ark. 1997). Literatür, saf kitinin rumendeki mikroplar tarafından bozunabileceğini düşündürmektedir (Fadel El-Seed ve ark. 2002; Miltko ve ark. 2010). Mantar biyokütlesinin besleyici değeri, büyüme evresine bağlıdır. (Manu-Tawiah ve Martin, 1987).

Mayalar sindirimi uyardığı için mikroorganizmalar, yem katkı maddeleri olarak kullanılır, Yem katkı maddesi olarak maya, mikropları tetikleyerek genç hayvanların rumen gelişimini iyileştirebilir, rumen pH'sını stabilize edebilir ve selülotik mikropları etkileyerek lif sindirimini artırabilir (Chaucheyras-Durand ve ark. 2008). İnekler maya ile beslendiğinde, mısır silajının metabolize edilebilir enerjisini artırabilir (Guedes ve ark. 2008).

8. Mantar ekstraktlarının hayvan beslemede kullanılması

Gökkuşağı alabalık (Oncorhynchus mykiss) yemlerine Lentinula edodes tıbbi mantar ekstraktının ilave olarak verilmesiyle bağışıklık yanıtı ve Lactococcus garvieae'ye karşı hastalık direnci üzerindeki etkilerini belirlemek için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, balıklara altı hafta boyunca% 1 ve% 2 L. edodes mantar ekstresi takviyeli diyet verilmiş, deney boyunca her hafta balıklardan kan örnekleri alınmıştır. Sonuç olarak gökkuşağı alabalıklarının mantar ekstresi takviyeli diyetle beslenmesi ile kontrol grubuyla kıyaslama yapıldığında kanlarında immunoglobulin seviyesi yükselmiş ve yaşama güçleri , artmıştır (Baba ve ark. 2015).

9. Mantarların metan gazı üretimine etkileri

Katı hal anaerobik sindirim (SS-AD) yoluyla biyolojik olarak bozunabilirliğini ve metan üretimini saptamak amacıyla Pirinç samanının, Pleurotus ostreatus ve Trichoderma reesei mantarlarıyla farklı sürelerle (10, 20 ve 30 gün) ve farklı nem içeriklerinde inkube edilerek bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgulara göre, pirinç samanındaki lignoselülozik yapının parçalanmasında, P. ostreatus mantarı % 75 nem içeriğinde ve 20 gün inkübasyonda daha etkili olmuştur. Bu mantar pirinç samanındaki lignini % 33.4 oranında azaltmıştır. Trichoderma reesei ise 20 günlük inkubasyonda, % 75 nemde daha etkili olmuş ve lig-

nini % 20.6 oranında azaltmıştır. Ayrıca çalışmada mantarlarla muamele edilen pirinç samanında metan verimleri, sırasıyla 263 ve 214 L / kg iken işlenmemiş pirinç samanında ise sırasıyla% 120 ve % 78.3 L / kg olarak tespit edilmiştir (Mustafa ve ark.2016).

10.1. Mantarla işlenmiş biyokütlenin in vitro sindirilebilirliği

Mantar ile delignifiye edilmiş biyokütle, Tilley ve Terry (1963) tarafından önerilen ağırlık kaybı yöntemi ve Cone ve ark. (1996), tarafından bildirilen gaz üretim teknikleriyle sindirilme oranları tespit edilebilir ve bunlar yem maddeleri olarak kullanılabilirler.

10.2. Mantarla işlenmiş biyokütlenin in vivo sindirilebilirliği

Mantarla işleme tabi tutulan materyalin ruminantlara verildiği in vivo çalışmalar hakkında az sayıda araştırma makalesi bulunmaktadır. P. sajor-caju ile delignifiye edilen buğday samanı ile beslenen erkek kuzularda daha fazla yağ ve selüloz sindirilebilirliği tespit edilmiştir (Calzada ve ark. 1987). Keçilere Ganoderma spp ile işlenmiş buğday samanı verildiğinde kuru madde, organik madde, ham protein, hemiselüloz ve selülozun daha yüksek oranda sindirildiği gözlenmiştir (Shrivastava ve ark., 2012). P. ostreatus mantarıyla muamele edilmiş buğday samanıyla beslenen ineklerin kontrol grubuna göre % 17 oranında daha az yem tükettikleri tespit edilmiştir (Adamovic ve ark. 1998). Sığırlarda lif alımı ve sindirimi koyun ve keçilerden daha yüksek olduğu için hayvan türleri de yem tüketimi konusunda farklılıklar gösterir (Galyean ve Goetsch, 1993).

12. Sonuç

Lignin, biyolojik ajanlarla parçalanmasını engellemek ve daha az erişilebilir olmasını sağlamak için selüloz ve hemiselülozu bloke eder. Beyaz çürükçül mantarlar, selüloz ve hemiselülozun biyoyararlanımını arttıracak kadar yeteneklidirler. BÇM aynı zamanda bu sayede ucuz ve çevre dostu bir alternatif sunabilirler. Seçici olarak lignifiye edici BÇM substratta kolonize olarak lignini parçalamak için enzimler ve radikaller üretirler. Delignifikasyon işlemi, enzimleri, radikalleri ve diğer küçük bileşikleri içeren oldukça karmaşık bir işlemdir. Bu işlemi etkileyen en önemli faktörler, seçilen mantar suşu, substrat, inkubasyon süresi ve kültür koşullarıdır. Mantar uygulamalarının prosedür detayları, mantarların substratlar üzerindeki etkileri ve besin değeri iyi bir şekilde detaylandırılmalıdır. Sonuç odaklı mantar suşları elde etmek için genetik mühendisliği ve biyoteknoloji bilgisi de denemeye başlamadan önce dikkate alınmalıdır. Ayrıca, şimdiye kadar in vivo sindirim denemelerini içeren bu konuyla ilgili olarak çok fazla çalışma hayvan denemesi yapılmamıştır. Gelecekteki dünya nüfusu ve sınırlı kaynaklar gözönüne alındığında ruminantların beslenmesinde büyük yer tutan lignoselülozik biyokütlenin parçalanmasıyla sindirilebilirliğinin artmasına yönelik çalışmaların sayısı artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

Adamovic, M., Grubic, G., Milenkovic, I., Jovanovic, R., Protic, R., Sretenovic, L. (1998). The biodegradation of wheat straw by Pleurotus ostreatus mushrooms and its use in cattle feeding. Anim. Feed Sci. Technol.,71:357–62.

Agbor, V.B., Cicek, N., Sparling, R., Berlin, A., Levin, D.B. (2011). Biomass pretreatment: fundamentals toward application. Biotechnol Adv., 29:675–85.

Andlar,M., Rezic,T., Marđetko1,N., Kracher,D., Ludwig,R.,Santek,B.(2018). Lignocellulose degradation: An overview of fungi and fungal enzymes involved in lignocellulose degradation. Eng. Life Sci., 0, 1–11.

Arora, D.S., Sharma, R.K.(2011). Effect of different supplements on bioprocessing of wheat straw by Phlebia brevispora: changes in its chemical composition, in vitro digestibility and nutritional properties. Bioresour. Technol., 102:8085–91.

Arora, D.S., Sharma, R.K.(2009). Enhancement in in vitro digestibility of wheat straw obtained from different geographical regions during solid state fermentation by white rot fungi. Bioresources, 4:909–20.

Asiegbu, F.O., Paterson, A., Smith, J.E.(1996). The effects of co-fungal cultures and supplementation with carbohydrate adjuncts on lignin biodegradation and substrate digestibility. World J Microbiol. Biotechnol., 12:273–9.

Baba,E., Uluköy,G.,Öntaş,C. (2015). Effects of feed supplemented with Lentinula edodes mushroom extract onthe immune response of rainbow trout, Oncorhynchus mykiss, anddisease resistance against Lactococcus garvieae. Aquaculture 448, 476–482.

Calzada, J.F., Franco, L.F., de Arriola, M.C., Rolz, C., Ortiz, M.A.(1987). Acceptability, body weight changes and digestibility of spent wheat straw after harvesting of Pleurotus sajor-caju. Biol Waste, 22:303–9.

Chandra, R., Takeuchi, H., Hasegawa, T., (2012). Methane production from lignocellulosic agricultural crop wastes: a review in context to second generation of biofuel production. Renewable Sustainable Energy Reviews. Volume 16, Issue 3, 1462-1476

Chaturvedi, V., Verma, P., (2013). An overview of key pretreatment processes employed for bioconversion of lignocellulosic biomass into biofuels and value added products. 3. Biotechnol., 3:415–31.

Chaucheyras-Durand, F.,Walker, N.D., Bach, A. (2008). Effects of active dry yeasts on the rumen microbial ecosystem: past, present and future. Anim. Feed Sci. Technol.,145:5–26.

Chen, S., Zhang, X., Singh, D., Yu, H., Yang, X., (2010). Biological pretreatment of lignocellulosics: potential, progress and challenges. Biofuels 1, 177–199.

Cone, J.W., Van Gelder, A.H., Visscher, G.J.W., Oudshoorn, L. (1996). Influence of rumen fluid and substrate concentration on fermentation kinetics measured with a fully automated time related gas production apparatus. Anim. Feed Sci. Technol., 61:113–28.

Del Rio, J.C., Gutierrez, A., Martinez, M.J., Martinez, A.T.(2001). Py-GC/MS study of Eucalyptus globulus wood treated with different fungi. J. Anal. Appl. Pyrolysis, 58:441–52.

Elbeshbishy, E., Dhar, B.R., Nakhla, G., Lee, H.-S. (2017). A critical review on inhibition of dark biohydrogen fermentation. Renew. Sustain. Energy Rev., 79, 656–668.

Fadel El-Seed, A.N.M.A., Kamel, H.E.M., Sekine, J., Hishinuma, M., Hamana, K.(2002). Chitin and chitosan as possible novel nitrogen sources for ruminants. Can. J. Anim. Sci., 83:161–3.

Farrell, A.E., Plevin, R.J., Turner, B.T. (2006). Ethanol can contribute to energy andenvironmental goals, J. Sci. 311 506–508.

Galyean, M.L., Goetsch, A.L. (1993).Utilication of forage fiber by ruminants. In: Jung HG, Buxton DR, Hatfield RD, Ralph J, editors. American Society of Agronomy. Crop Science Society of America: Soil Science Society of America; p. 33–71.

Gerhardt, M., Pelenc, V., Bauml, M., (2007). Application of hydrolytic enzymes in the agricultural biogas production: results from practical applications in Germany. Biotechnol. J. 2, 1481–1484.

Govumoni,S.P., Koti,S., Kothagouni,S.Y., Venkateshwar S., Linga,V.R. (2013). Evaluation of pretreatment methods for enzymatic saccharification of wheat straw for bioethanol production Carbohydrate Polymers Volume 91, Issue 2, 16 January Pages 646-650.

Guedes, C.M., Goncalves, D., Rodrigues, M.A.M., Dias-da-Silva, A. (2008). Effects of a Saccharomyces cerevisiae yeast on ruminal fermentation and fibre degradation of maize silages in cows. Anim. Feed Sci. Technol., 145:27–40.

Hassim, H.A., Lourenço, M., Goh, Y.M., Baars, J.J.P., Fievez, V. (2012). Rumen degradation of oil palm fronds is improved through pre-digestion with white rot fungi but not through supplementation with yeast or enzymes. Can. J. Anim. Sci., 92:79–87.

Hatakka, A., Hammel,K.E. (2010). Fungal Biodegradation of Lignocelluloses. M. Hofrichter (Ed.)Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Hendriks, A., Zeeman, G., (2009). Pretreatments to enhance the digestibility of lignocellulosic biomass. Bioresour. Technol. 100, 10–18.

Hofrichter, M., Ullrich, R., Pecyna, M.J., Liers, C., Lundell, T. (2010).New and classic families of secreted fungal heme peroxidases. Appl Microbiol Biotechnol 87:871–97.

Hu,G., John A. Heitmann,Orlando J. (2008). Rojas Feedstock Pretreatment Strategies For producing Ethanol From Wood, Bark, And Forest Residues BioResources 3(1), 270-294.

Jalc, D., Zitnan, R., Nerud, F. (1994). Effect of fungus-treated straw on ruminal fermentation in vitro. Anim. Feed Sci. Technol., 46:131–41.

Jalc, D. (2002). Straw enrichment for fodder production by fungi. In: Kempken F, Bennet JW, editors. The Mycota XI, agricultural applications. Berlin: Springer-Verlag, p. 19–38.

Kalyani, D., Lee, K.M., Kim, T.S., Li, J., Dhiman, S.S., Kang, Y.C., Lee, J.K., (2013). Microbial consortia for saccharification of woody biomass and ethanol fermentation. Fuel 107, 815–822.

Kammes, K.L., Allen, M.S. (2012). Rates of particle size reduction and passage are faster for legume compared with cool-season grass, resulting in lower rumen fill and less effective fiber. J. Dairy Sci., 95:3288–97.

Kirk, T.K., Farrell, R.L. (1987). Enzymatic combustion — the microbial degradation of lignin. Annu. Rev. Microbiol., 41:465–505.

Kuhad, R.C., Singh, A., Tripathi, K.K., Saxena, R.K., Eriksson, K.L. (1997). Microorganisms as an alternative source of protein. Nutr. Rev., 55:65–75.

Labuschagne, P.M., Eicker, A., Aveling, T.A.S., De Meillon, S., Smith, M.F. (2000). Influence of wheat cultivars on straw quality and Pleurotus ostreatus cultivation. Bioresour Technol 71: 71 5.

Lindman, B., Karlstrom, G., Stigsson, L., (2010). On the mechanism of dissolution of cellulose. J. Mol. Liq. 156, 76–81.

Manu-Tawiah, W., Martin, A.M. (1987). Chemical composition of Pleurotus ostreatus mycelial biomass. Food Microbiol., 4:303–10.

Mehboob, N., Asad, M.J., Imran, M., Gulfraz, M., Wattoo, F.H., Hadri, S.H. (2011). Production of lignin peroxidase by Ganoderma leucidum using solid state fermentation. Afr. J. Biotechnol., 10:9880–7.

Michalska, K., Bizukojć, M., Ledakowicz, S., (2015). Pretreatment of energy crops with sodium hydroxide and cellulolytic enzymes to increase biogas production. Biomass Bioenergy 80, 213–221.

Miltko, R., Belzecki, G., Kwiatkowska, E., Michalowski, T. (2010). The ability of the rumen protozoan Eudiplodinium maggii to utilize chitin. Folia Microbiol. 55:349–51.

Moglia, E.S., (2008). Enzymatic Pre-treatment of Cellulose Rich Biomasses for Use in the Biogas Process. Printed at the Department of Earth Sciences, Geotryckeriet, Uppsala University, Uppsala-Sweden.

Mosier, N., Wyman, C., Dale, B., Elander, R., Lee, Y., Holtzapple, M., Ladisch, M., (2005). Features of promising technologies for pretreatment of lignocellulosic biomass. Bioresour. Technol. 96, 673–686.

Mustafa,A.M., Poulsen,T.G., Sheng,K. (2016). Fungal pretreatment of rice straw with Pleurotus ostreatus andTrichoderma reesei to enhance methane production under solid-stateanaerobic digestion. Applied Energy 180, 661–671.

Nanda, S., Azargohar, R., Dalai, A.K., Kozinski, J.A., (2015). An assessment on the sustainability of lignocellulosic biomass for biorefining. Renew. Sustain. Energy Rev. 50, 925–941.

Okano, K., Kitagawa, M., Sasaki, Y., Watanabe, T. (2005). Conversion of Japanese red cedar (Cryptomeria japonica) into a feed for ruminants by white-rot basidiomycetes. Anim. Feed Sci. Technol., 120:235–43.

Palmer, J.M., Evans, C.S. (1983). The enzymic degradation of lignin bywhite-rot fungi. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 300:293–303.

Parawira, W., (2012). Enzyme research and applications in biotechnological intensification of biogas production. Crit. Rev. Biotechnol. 32, 172–186.

Reid, I.D. (1989). Solid-state fermentations for biological delignification. Enzyme Microb. Technol., 11:786–803.

Rodriguez, S.J.L. (2006). Toca, Industrial and biotechnological applications oflaccases: a review, Biotechnol. Adv. 24 500–513.

Rollini, M., Sambusiti, C., Musatti, A., Ficara, E., Retino, I., Malpei, F. (2014). Comparative performance of enzymatic and combined alkaline-enzymatic pretreatments on methane production from ensiled sorghum forage. Bioproc. Biosyst. Eng. 37, 2587–2595.

Sarnklong, C., Cone, J.W., Pellikaan, W., Hendriks, W.H. (2010). Utilization of rice straw and different treatments to improve its value for ruminants: a review, Asian-Aust, J. Anim. Sci. 23, 680-692.

Sawatdeenarunat, C., Surendra, K., Takara, D., Oechsner, H., Khanal, S.K., (2015). Anaerobic digestion of lignocellulosic biomass: challenges and opportunities. Bioresour. Technol. 178, 178–186.

Schroyen, M., Vervaeren, H., Van Hulle, S.W., Raes, K., (2014). Impact of enzymatic pretreatment on corn stover degradation and biogas production. Bioresour. Technol. 173, 59–66.

Schroyen, M., Vervaeren, H., Vandepitte, H., Van Hulle, S.W., Raes, K., (2015). Effect of enzymatic pretreatment of various lignocellulosic substrates on production of phenolic compounds and biomethane potential. Bioresour. Technol. 192, 696–702.

Shrivastava, B., Nandal, P., Sharma, A., Jain, K.K., Khasa, Y.P., Das, T.K.(2012). Solid state bioconversion of wheat straw into digestible and nutritive ruminant feed by Ganoderma sp. rckk02. Bioresour. Technol.,107:347–51.

Tamminga, S. (1993). Influence of feeding management on rumenant fiber digestibility. In: Jung HG, Buxton DR, Hatfield RD, Ralph J, editors. American

Society of Agronomy. Crop Science Society of America: Soil Science Society of America; 1993. p. 571–602.

Tilley, J.M.A., Terry, T.A. (1963). A two-stage technique for the in vitro digestion of forage crops. Grass Forage Sci.,18:104–11.

Tuyen, D.V., Phuong, H.N., Cone, J.W., Baars, J.J.P. (2013). Sonnenberg ASM, HendriksWH. Effect of fungal treatments of fibrous agricultural by-products on chemical composition and in vitro rumen fermentation and methane production. Bioresour. Technol.,129: 256–63.

Tuyen, V.D, Cone, J.W., Baars, J.J.P. (2012). Sonnenberg ASM, Hendriks WH. Fungal strain and incubation period affect chemical composition and nutrient availability of wheat straw for rumen fermentation. Bioresour. Technol., 111:336–42.

Valmaseda, M., Almendros, G., Martinez, A.T. (1991). Chemical transformation of wheat straw constituents after solid-state fermentation with selected lignocellulose-degrading fungi. Biomass Bioenergy, 1:261–6.,

Valmaseda, M., Almendros, G., Martinez, A.T. (1990). Substrate-dependent degradation patterns in the decay of wheat straw and beech wood by ligninolytic fungi. Appl Microbiol Biotechnol.,33:481–4.

Van Dyk, J., Pletschke, B., (2012). A review of lignocellulose bioconversion using enzymatic hydrolysis and synergistic cooperation between enzymes—factors affecting enzymes, conversion and synergy. Biotechnol. Adv. 30, 1458–1480.

Van Kuijk, S.J.A. A.S.M. Sonnenberg, J.J.P. Baars, W.H. Hendriks, J.W. Cone, (2015a) Fungal treated lignocellulosic biomass as ruminant feed ingredient: a review, Biotechnol. Adv. 33 191e200.

Van Kuijk, S.J.A. A.S.M. Sonnenberg, J.J.P. Baars, W.H. Hendriks, J.W. Cone, (2015b) Fungal treatment of lignocellulosic biomass: importance of fungal species, colonization and time on chemical composition and in vitro rumen degradability, Anim. Feed Sci. Technol. 209 40e50.

Zadrazil, F. 1980. Conversion of different plant wastes into feed by basidiomycetes. Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 9 : 243-248

Zhang, Y.H.P., 2008. Reviving the carbohydrate economy via multi-product biorefineries. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 35, 367–375.

Zheng, Y., Zhao, J., Xu, F., Li, Y., 2014. Pretreatment of lignocellulosic biomass for enhanced biogas production. Prog. Energy Combust. Sci. 42, 35–53.

Zhong, W., Zhang, Z., Luo, Y., Sun, S., Qiao, W., Xiao, M., 2011. Effect of biological pretreatments in enhancing corn straw biogas production. Bioresour. Technol. 102,

Zhu YS, Zhang HB, Zhang YL, Huang F. Lignocellulose degradation, enzyme production and protein enrichment by Trametes versicolor during solid-state fermentation of corn stover. Afr J Biotechnol 2011;10:9182–92.

Bölüm 59

DENTAL ADEZİVLERE GENEL BAKIŞ

Suzan CANGÜL[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi, Diyarbakır, TÜRKİYE

Geçmişten günümüze restoratif diş hekimliğinde adeziv sistemlerin birçok kullanım alanı olmuştur. Bu sistemlerdeki gelişmelerle birlikte klinisyenlerin materyal seçimi zorlaşmıştır. Zamanla formüllerdeki değişimler yeni sınıflandırmaların ortaya çıkmasını sağlamıştır (Kadali et al., 2019).

Uzun yıllardır diş hekimliğinde estetik amaçla kompozit rezinler kullanılmaktadır. Bu kompozitlerin yapısını organik polimer matriks, inorganik doldurucular ve birleştirme maddeleri oluşturmaktadır. Kompozit rezinlerin doğal diş rengi ile uyumlu olması, uygulanmasının kolay olması, kenar sızıntısının ve ısı iletkenliklerinin düşük olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır (Altun, 2005). Bunların yanısıra doğal dişe bağlanmanın zayıf olması, abrazyon direncinin düşük olması, renklenme, su emilimi ve polimerizasyon büzülmesine bağlı oluşan mikrosızıntı gibi dezavantajları da vardır. Çoğu araştırmacı rezinlerin dezavantajlarını azaltmaya yönelik birçok çalışma yapmışlardır. Öncelikli olarak doğal dişin kompozite bağlanmasını güçlendirmek amacıyla adeziv rezinler geliştirilmiştir.

Fiziksel ve kimyasal yolla farklı iki yüzeyin bağlanması olarak tanımlanan adezyon, dolgu materyali ile mineralize diş yapısı arasında gerçekleşmektedir (Çınar, 2011; Eligüzeloğlu, 2009). Bu gerçekleşmeyi sağlayan adeziv sitemler rezin esaslı materyaller ile dişlerin adaptasyonunun sağlanmasında büyük önem taşımaktadır. Adeziv rezinlerin kullanımı tutuculuğu arttırmak için kavite açarken oluşturulan oluklar, kırlangıç kuyrukları ve andırkatların ihtiyacını önemli ölçüde azaltır. Böylelikle sağlam diş dokuları da korunmuş olur (Sofan et al., 2017).

Adeziv sistemlerin tarihçesine bakıldığında ilk olarak 1955 yılında Buonocore' un asitle pürüzlendirme yöntemiyle adezyonu tanımlamasının ardından, 1970 yılında taramalı elektron mikroskobu incelemesinde dentin yüzeyinde bulunan ve dentine bağlanmayı azaltan smear tabakasının varlığı keşfedildi. 1980'li yıllarda etch and rinse sistemini içeren total etch kavramı tanıtıldı.

Dentin dokusuna bağlanmanın temelini hibrit tabakası oluşturmaktadır. Bu tabaka ilk olarak 1982 yılında demineralize dentin bileşikleri ile polimerize edilmiş rezinin moleküler düzeydeki karışımı şeklinde tanımlanmıştır (Ayaz et al., 2011). Hibrit tabaka ile ilgili yapılan çalışmalarda bu tabakanın kalınlığının 1-5 mikrometre arasında değiştiği gözlenmiştir. Dentinde asitleme sonrası görülen demineralizasyon derinliği de bu kalınlığı etkileyen faktörler arasındadır (Cevlek & Atabek, 2020). 1990'larda üç aşamalı total etch sisteminin geliştirilmesinin ardından bu yılın sonlarında çok basamaklı sistemler ortaya çıkmaya başladı. Adezivler geliştirilirken manipülasyon süresi azaltılarak uygulama aşamalarının basitleştirilmesi hedeflendi (Kadali et al., 2019).

Adezivlerle ilgili birçok farklı sınıflandırma yapılmıştır. Tarihsel gelişimlerine, uygulama yöntemlerine, uygulama aşama sayısına ve adeziv ile mine ve dentin arasındaki ilişkiye göre 4 çeşit sınıflama yapılmıştır (Berkmen et al., 2019).

Smear tabakasına etkisine göre adeziv sistemler (uygulama yöntemlerine göre);

• Smear tabakasının üzerine uygulanan adeziv sistemler

• Smear tabakasını modifiye eden adeziv sistemler

• Smear tabakasını ortadan kaldıran adeziv sistemler

• Smear tabakasını çözen adeziv sistemler, olarak sınıflandırılmaktadır (Tüfek & Ayna, 2019).

1955'lerde ilk dental adeziv teknolojisi ortaya çıktı.	1956'larda 1. Nesil adeziv sistemler tanıtıldı.
1960'ın sonlarında dentine bağlanmadan bahsedildi.	1970'lerde smear tabakasının varlığı keşfedildi. 1970'in sonlarında 2. Nesil adezivler tanıtıldı.
1980'lerin başında smear tabakası modifiye edildi, etch and rinse adezivler kabul edildi. 1980'lerde 3. Nesil adezivler ortaya çıktı.	1982'lerde hibrit tabaka ile ilgili çalışmalar yürütüldü.
2000'li yılların başında 6. Nesil adezivler geliştirildi.	1990'lı yılların başlarında 4. Nesil adezivler tanıtıldı. 1990'lı yılların ortalarında 5. Nesil adezivlerden bahsedildi.
2005'li yılların başında 7. Nesil adezivler tanıtıldı.	2010'lu yıllarda 8. Nesil adezivler ortaya çıktı. 2011'li yıllarda universal adezivler tanıtıldı.

Tablo 1. *Adeziv sistemlerin tarihçesi (Sofan et al., 2017)*

1.Nesil Adezivler

Bu adeziv sistemler hidrofobik özellik sergilediklerinden bağlanma dayanıklılıkları çok düşüktür. Dentine bağlanma kuvveti yalnızca 2-3MPa olarak bildirilen NPG-GMA kökenli bu adezivler hidroksiapatit kristallerine iyonik bağlar, kollajene ise kovalent bağlarla tutunurlar (Dayangaç, 2011).

Bu kategoride piyasada bulunan ilk ajan olan Cervident'in (S.S. Whi-

te, Lakewood, NJ) ana maddesini yüzey aktif komonomeri N-(2-hydroxy-3-methacryloxypropyl) N-phenylglycine (NPG-GMA) oluşturmaktadır (Barkmeier & Cooley, 1992). Bu sistem klinik kullanımındaki birçok dezavantaj sebebiyle günümüzde kullanılmamaktadır (Sofan et al., 2017).

2. Nesil Adezivler

1970'lerin sonlarında tanıtılan bu sistemler birinci jenerasyon adeziv sistemlerin geliştirilmeye çalışılmasıyla ortaya çıkarılmıştır. Bu sistemde tanıtılan ilk ürün Japonyada piyasaya sürülen Clearfil Bond System Fc (Kuraray, Osaka, Japonya)'dir (Fusayama, 1980). Bu ürünün içeriğini fosfat ester (fenil-P ve hidroksietil metakrilat (HEMA) oluşturmaktadır. Bu adezivlerin klinik kullanıma sunulması bisfenol-A glisidil metakrilat (bis-GMA) veya hidroksietil metakrilat (HEMA) gibi rezinlere halofosfat esterlerinin karıştırılmasıyla sağlanmıştır.

Ağız sıvılarında çözünürlüklerinin fazla olması sebebiyle bağlanma azalırken mikrosızıntı gibi problemler ortaya çıkmaktadır (Alla, 2013). Smear tabakasının üzerine uygulanan bu sistemin dentine bağlanması zayıftır. Bunun sebebi ise dentini yeterince ıslatamadıklarından smear tabakasına penetrasyonlarının kötü olmasından kaynaklanmaktadır (Fusayama, 1980). Bağlanmanın başarısızlığı sebebiyle kullanılmamaktadır.

3. Nesil Adezivler

İlk olarak 1980 yılında ortaya çıkan bu adeziv sistemlerde smear tabakasının modifiye edilerek asidik monomerlerin penetrasyonunu sağlamak amaçlanmıştır. Yani diğer nesillerden farklı olarak smear tabakasını kaldırmak yerine dentinin asitlenmesi, sonrasında asit yıkanıp kurutulduktan sonra bir primer uygulanması şeklindedir (Kugel & Ferrari, 2000). Bağlanma dayanımı 10-14 MPa olarak bildirilen bu adezivler, hem hidrofilik hem hidrofobik monomer olan 4-META'dan (4-metakriloksietil trimellitat anhidrit) oluşmaktadır (Van Meerbeek et al., 1998; Freedman, 2012). Amerikan Diş Hekimleri Birliği'nden "tam" kabul alan ilk dentin adezivi Scotchbond 2'dir. Diş hekimliğinde tartışmalara neden olan bu sistemlerde günümüzde kullanılmamaktadır.

4. Nesil Adezivler

Üç basamak şeklinde uygulanan bu adeziv sistemler smear tabakasının tamamen kaldırılması esasına dayanmaktadır. Asitleme tekniğinin kullanıldığı bu adezivler mine, dentin, kompozit ve amalgama bağlanabilme özelliğine sahiptir. Bağlanma dayanıklılığı mineye 20-50 MPa, dentine ise 13-80 MPa'dır (Fusayama, 1980). Bağlanma kuvvetinin önceki nesillere göre daha yüksek olmasının sebebi hibrit tabakasının varlığıdır. Hibridizasyon oluşumu ile bağlanma gücünün yanısıra iyi bir dentin sızdırmazlığı da sağlanmaktadır. Bu da mikrosızıntının büyük ölçüde azal-

masına sebep olur (Alex, 2008).

4. nesil adezivler üç temel bileşeni de içerir. Bunlar fosforik asit, primer ve adeziv rezindir. All-Bond2 (Bisco, Inc, Schaumburg, III, Almanya), Optibond FL (Kerr Corporation, Orange, California, ABD) ve Scotchbond Multi-Purpose (3M ESPE, St.Paul, Minn, ABD) bu sistemlere örnek olarak sayılabilir.

5. Nesil Adezivler

Bu sistemde primer ve adeziv rezin tek şişede birleştirilmiştir. Bunun amacı üç aşamalı etch and rinse adeziv sistemi daha basit hale getirmektir. Bu sistemin geliştirilmesindeki bir diğer amaç da postoperatif hassasiyeti en aza indirmektir (De Munck et al., 2005; Leinfelder, 2001). Asitle pürüzlendirme basamağına ihtiyaç olan bu adezivler 'one bottle' sistemler olarak da adlandırılmaktadır (Kiremitçi & Hürmüzlü, 2001; Gupta et al., 2015).

Bağlanma gücü 4. nesil adezivlere benzemekle birlikte mineye bağlanma dentine oranla daha yüksek bulunmuştur. Mineye bağlanma değerleri 35-45 MPa, dentine ise 30-35 MPa'dır. Bu adezivlerin içeriğini BIS-GMA, HEMA, GPDM, ethanol, barium, sodium, aluminum borosilicate glass, camphoroquinone, fumed silica ve hexafluorosilicate oluşturur. Bu sistemlere örnek olarak Scotchbond One (3M ESPE), Excite (Ivoclar Vivadent), Single Bond (3M ESPE) verilebilir (Kallenos et al., 2005).

6. Nesil Adezivler

Self-etching primer olarak da bilinen bu adeziv sistemlerde smear tabakasını çözmek hedeflenmiştir. 3 aşamalı total etch sistemler yerini asidik primer ve adeziv rezin içeren 2 aşamalı self etch sistemlere bırakmıştır (Tyas & Burrow, 2004). Bu adezivlerde asitleme basamağı elemine edilerek bu basamak kimyasal olarak diğer basamaklardan birine dahil edildi. İçeriğini Fenil-P (%20-25) gibi hidrofilik monomerin fosfat türevleri, %50 HEMA veya diğer hidrofilik monomerler oluşturur (Singh et al., 2017).

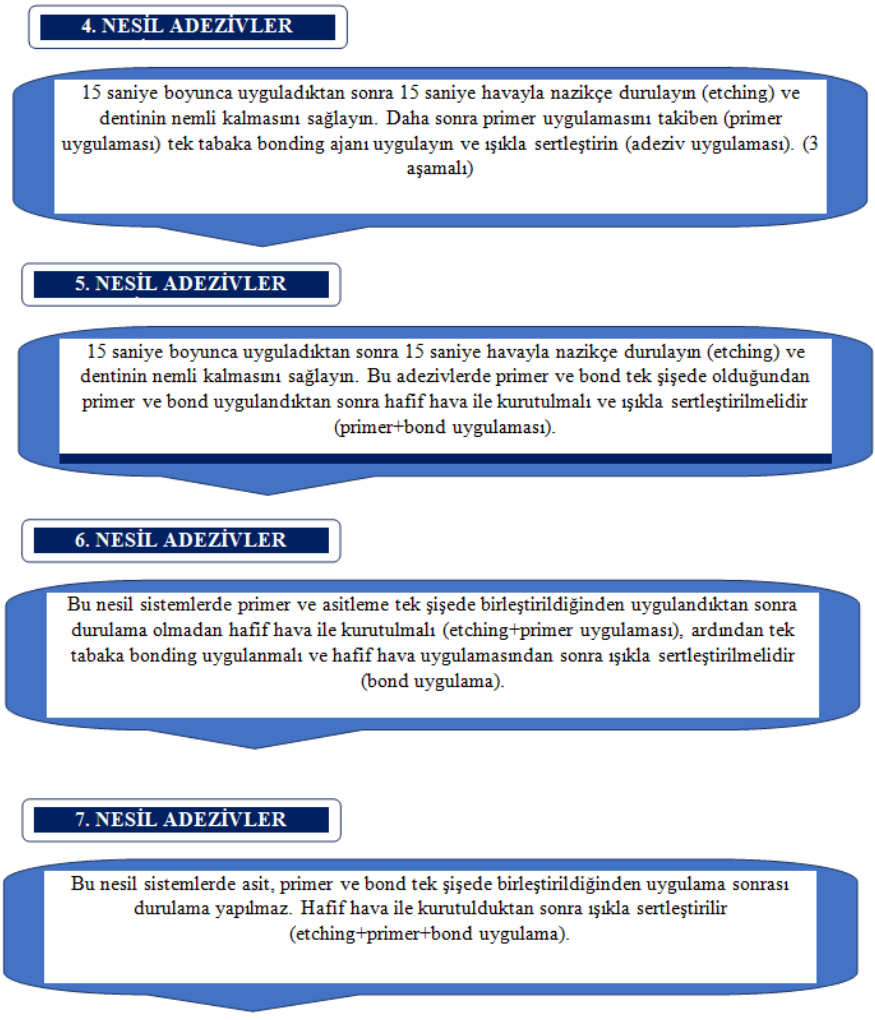
Bağlanma etkinliği açısından değerlendirildiğinde dentine güçlü (20-30 MPa), mineye ise daha zayıf bir bağlanma göstermektedir. Bağlanmayı arttırmak için sadece mine ile sınırlı geleneksel fosforik asit ile aşındırma yapmak gerekmektedir (Alex, 2008). AdheSE (Ivoclar Vivadent), Adper SE Plus (3M ESPE), Clearfil Protect Bond (GC) ve Clearfil SE Bond (GC) bu adeziv sistemlere örnek olarak sayılabilir.

7. Nesil Adezivler

2000'li yılların sonlarında tanıtılan ve 'All in one' olarak adlandırılan bu adezivlerde asit, primer ve bond tek şişede birleştirilmiştir (Mozner et al., 2005). Bu adeziv sistemler smear tabakasını çözmeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda hassasiyetin giderilmesi de hedeflenmektedir.

İki basamaklı self etch adeziv sistemlere göre daha hidrofilik bir yapıya sahiptir. Bu da su emmeye yatkınlıklarını arttırır (Tay & Pashly, 2003). 7. nesil adeziv sistemlerin herhangi bir karıştırma gerektirmeden tek seferde uygulanabilmesi bir avantaj sayılırken, bağlanma kuvvetlerinin düşük olması bir dezavantajdır (Freedman, 2012). Bu sınıflamaya örnek olarak Optibond All –in –one (Kerr), ibond (Heraeuskulzer), Xeno IV (Dentsply) sayılabilir.

Son yıllarda All in one sistemlerin dezavantajlarını ortadan kaldırmak amacıyla 7. Nesil adeziv olarak kabul edilen universal adezivler piyasaya sürülmüştür.



Tablo 2. *Adeziv sistemlerin klinik uygulama aşamaları (Kadali et al., 2019)*

Uygulama yöntem ve aşamalarına göre dental adezivler 3 gruba ayrılmaktadırlar (Berkmen et al., 2019).

1-Etch and rinse adeziv sistemler

-Üç aşamalı

-İki aşamalı

2-Self etch adeziv sistemler

-İki aşamalı

-Tek aşamalı

3- Cam iyonomer adeziv sistemler

Self etch adezivler asiditelerine göre (Eren & Bektaş, 2006);

• Zayıf Etkili SE Adezivler (Ph≥2,5)

• Hafif self-etch adezivler (pH≥2)

• Kuvvetli self-etch adezivler (pH≤1)

• Orta kuvvetli self-etch adezivler (pH≈1.5)

1.**Etch and Rinse Adeziv Sistemler:**

1970'lerde Eick tarafından tespit edilen smear tabakası, dentine bağlanmayı zorlaştırmaktadır (Eick, 1970). 1980'li yıllarda ise, etch and rinse sistemlerin geliştirilmesiyle total etch kavramı gündeme gelmiştir (Nakabayashi, 1982). Total etch, aynı anda mine ve dentin dokusuna fosforik asit uygulaması ile smear tabakasını ortadan kaldırmak olarak tanımlanmaktadır (Dayangaç, 2011; Tay, 1994). Asit uygulaması ile minede yüzeyel hidroksiapatitler uzaklaştırılıp makro ve mikro boşluklar oluşurken, dentinde ise demineralize alanlar yaparak kollajen fibril iskelesi oluşmaktadır (Sofan et al., 2017). Etch and rinse adeziv sistemler, 3 aşamalı ve 2 aşamalı sistem olarak iki grupta incelenmektedir.

-Üç aşamalı etch and rinse adeziv sistemler: Nesil evriminin en eskisi olan bu sistemler; asitle pürüzlendirme, primer uygulaması ve adeziv rezin uygulaması olmak üzere 3 temel basamaktan oluşmaktadır (Van Meerbeek et al., 2005; Swift, 2002).

Asitle pürüzlendirme işlemindeki amaç, bonding ajanların mikromekanik ve kimyasal olarak bağlanabilmelerini sağlayan bir diş yüzeyi oluşturmak için diş dokusunda değişiklik yapmaktır (Singh et al., 2017). Minenin pürüzlendirilmesi sonucu 5-50 µm derinliğinde pöröz bir tabaka meydana gelir. Mikromekanik bağlanma da oluşan bu mikropöröz alanlara rezin infiltrasyonu sonucu oluşur.

Bu üç aşamalı sistemde smear tabakasını kaldırarak dentin tübüllerini açmak sonrasında ise primer ve bond uygulamaları ile hibrit tabakası oluşturmak amaçlanmıştır (Silveira de Araújo et al., 2006). Mineye en güçlü ve etkin bağlanmayı sağlayan yöntem olarak bilinen etch & rinse sistemlerden etanol bazlı 3 aşamalı total etch sistemler altın standart olarak kabul edilmektedir (De Munck et al., 2005). Bu adezivler düşük teknik hassasiyetle uygulanabilen başarılı asit, primer ve adeziv uygulaması, rezin bağlayıcı tabaka oluşumu ve polimerize olmuş rezinin düşük hidrofilisitesi gibi sebeplerden dolayı hidrolitik yıkıma karşı dirençlidir (De Munck et al., 2003).

-İki aşamalı etch and rinse adeziv sistemler: Dentinin asitlenmesinin ardından eğer aşırı kurutma işlemi yapılırsa kollajenler çökebilir. Ayrıca dentine uygulanan fazla asit bağlanmayı azaltır. Bu sebeplerin dışında 3 aşamada uygulanması, nem kontrolünün zor sağlanması ve hata ihtimalinin yüksek olması iki aşamalı total etch sistemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Asit ve primer+bond şeklinde 2 basamakta uygulanır. Yapılan test sonuçlarına göre performans açısından üç basamaklı total etch sistemlerle benzer oldukları görülmüştür (Cardoso et al., 2002; Goracci et al., 2004).

Bu sistemlerin basamak sayısı azaltıldığından uygulanması daha kolaydır. Fakat bu adezivlerde teknik hassasiyet önemlidir. Bunun sebebi de bu sistemde ikinci aşamanın yani primer+bond uygulamasının birkaç kez yapılmasının önerilmesidir. Bu uygulama şekli de sürenin uzamasına neden olmaktadır (Eren & Bektaş, 2006). Ayrıca polimerizasyon büzülmesine bağlı postoperatif hassasiyette artmaktadır (Sancakli et al., 2014).

2. Self etch adeziv sistemler:

Smear tabakasının kısmen uzaklaştırıldığı ve modifiye edildiği bu sistemde adeziv içeriğinde asit olması sebebiyle ayrı bir asitleme basamağına gereksinim duyulmamaktadır. Teknik hassasiyet etch and rinse sistemlere göre daha azdır. Asiditesine göre 4 alt gruba ayrılmaktadır (hafif, zayıf, orta, kuvvetli). Asiditenin artmasıyla rezinin penetrasyonu ve pürüzlendirme artar. Bununla bağlanma etkinliğinin arttırılması amaçlanır (Anusavice et al., 2013; Van Meerbeek et al., 2003).

-2 aşamalı self etch adeziv sistemler: Klinik uygulamayı kolaylaştırmak için geliştirilen bu sistemlere kendinden asitli adezivler de denilmektedir. Günümüzde en fazla tercih edilen dentin bağlayıcı olan bu sistemde asitleme basamağı kaldırılmıştır (Roberson et al., 2006). Total etch sistemlere göre en büyük avantajı ise dentinin hidrasyon durumuna daha az bağlı olmasıdır (Alex, 2008). Bu sistemlerin bir diğer özelliği hibrit tabaka ve pürüzlendirilen yüzey arası boşluğun minimalize edilebilmesidir (Wagner et al., 2014; Yoshida et al., 2001; Dieng-Sarr et al., 2011).

-Tek Aşamalı Self Etch Adeziv Sistemler: Asit, primer ve adezivin tek şişede olduğu bu adezivlerin birçok avantajı bulunmaktadır. Farklı basamaklara ihtiyaç olmadığından çalışma zamanını kısaltır ve kontaminasyon riskini azaltır. Bu da hasta konforunun sağlanması ve kullanım pratikliği açısından çok önemlidir (Pinar et al., 2005; Freedman & Leinfelder, 2002). Ayrıca bağlanma değerlerinin tutarlılık göstermesi bu adezivlerin bir diğer avantajıdır (Alex, 2008).

Bu sistemin dezavantajı ise hibrit tabaka oluştuktan sonra polimerize olmayan asitler alttaki dentini çözmeye devam edebilirler. Bu durum bağlanmayı olumsuz etkileyebilir (Oliveira et al., 2004).

Yine bu grupta yer alan ve self etch adezivlerin dezavantajlarını yok etmek amacıyla üretilen universal adezivlerde pH≥ 2' dir (Wagner et al., 2014; Tay & Pashley, 2003). Universal adezivlerin yapısını kopolimer (poliakrilik asit gibi), doldurucu ve silan molekülleri oluşturur. Bu adezivlerin içeriği tek aşamalı self etch sistemler ile benzerlik göstermesine rağmen etch and rinse ve self etch sistemlerinin ikisi ile de kullanılabilmektedir. Bu universal adezivlere bir avantaj olarak restoratif işlem çeşitliliği katmaktadır. Ayrıca diğer tek aşamalı self etch adezivler gibi hidrolitik yıkıma sebep olabileceğinden polimerize edilmiş universal adeziv hidrofobik bir rezin ile örtülmelidir (Hanabusa et al., 2012; Chen et al., 2015).

Etanol, aseton ve su tüm dental adezivlerde ortak bulunan çözücülerdir. Su takipçisi olarak kabul edilen aseton suyun dentinden uzaklaştırılmasını sağlar (Van Landuyt et al., 2007). Etanol ise tek başına veya su ile birlikte co-çözücü olarak kullanılabilir. Su bazlı adezivler, etanol ve asetona oranla dentin yüzeyindeki nemden daha az etkilenir. Hidrojen bağlama kapasitesi yüksek olduğundan bu özelliği ile diğer çözücülere üstünlük sağlamaktadır. Çözücülerin tamamı uzaklaştırılmaya çalışılmalıdır. Aksi bir durum rezin-dentin bağını olumsuz etkiler. Kullanmadan önce adeziv ile çözücünün tam olarak karışması için şişe iyice sallanmalıdır (Ekambaram et al., 2015).

Cam İyonomer Adeziv Sistemler:

Cam iyonomerler diş dokusuna kendi kendine tutunabilen tek materyaldir. Yapısını polialkenoik kopolimer, doldurucu cam partiküller ve su oluşturur. Cam iyonomerlerin bağlanma etkinliği yüzeylerin polialkenoik asitle temizlenmesiyle arttırılmıştır. Diş yüzeyine kimyasal ve mikromekanik olarak tutunur (Van Meerbeek et al., 2003).

Estetik restorasyonlarda önemli bir yere sahip olan adeziv sistemlerin özelliklerinin bilinmesi başarı için şarttır. Her geçen gün yeni teknolojilerle birlikte gelişim gösteren adeziv sistemlerle ilgili güncel araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar günümüzde adezivlerle ilgili eksikliklerin giderilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Alex, G. (2008). Adhesive considerations in the placement of direct composite restorations. *Oral Health*, *98*(4), 109-119.

Alla, R.K. (2013). Composite Resins (Tooth colored restorative materials) in; Dental Materials Science, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, India, 132-148.

Altun, C. (2005). Kompozit dolgu materyallerinde son gelişmeler. *Gülhane Tıp Dergisi*, *47*(1), 77-82.

Anusavice, K. J., Phillips, R. W., Shen, C., & Rawls, H. R. (2013). Clinical key Australia flex. *Phillips' Science of Dental Materials. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders*.

Ayaz, D. F., Tağtekin, D., & Yanıkoğlu, F. (2011). Dentine bağlanma ve değerlendirme metodları. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *2011*(4), 49-56.

Barkmeier, W. W., & Cooley, R. L. (1992). Laboratory evaluation of adhesive systems. *Operative dentistry*, 50-61.

Berkmen, D. B., Yamanel, K., & Arhun, N. (2019). Adeziv sistemlerin sınıflandırılması. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *46*(2), 115-126.

Cardoso, P. E. C., Sadek, F. T., Goracci, C., & Ferrari, M. (2002). Adhesion testing with the microtensile method: effects of dental substrate and adhesive system on bond strength measurements. *Journal of Adhesive Dentistry*, *4*(4).

Cevlek, N., & Atabek, D. (2020). Adeziv sistemlerde güncel yaklaşımlar. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, *11*(3), 193-202.

Chen, C., Niu, L. N., Xie, H., Zhang, Z. Y., Zhou, L. Q., Jiao, K., ... & Tay, F. R. (2015). Bonding of universal adhesives to dentine–Old wine in new bottles? *Journal of dentistry*, *43*(5), 525-536.

Çınar, Ç. (2011). Çocuk Diş Hekimliğinde Adeziv Sistemlerin Tarihsel Gelişimi ve Sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Özel Dergisi*, *2*(2), 1-7.

Dayangaç, G.B. (2011). Kompozit Restorasyonlar, 2. Baskı. İstanbul; Quintessence Yayıncılık, s. 25-57.

De Munck, J. D., Van Landuyt, K., Peumans, M., Poitevin, A., Lambrechts, P., Braem, M., & Van Meerbeek, B. (2005). A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *Journal of dental research*, *84*(2), 118-132.

De Munck, J., Van Meerbeek, B., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Suzuki, K., ... & Vanherle, G. (2003). Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. *Journal of dental research*, *82*(2), 136-140.

Dieng-Sarr, F., Sharrock, P., Dabsie, F., & Grégoire, G. (2011). Modifications of the organic and mineral fractions of dental tissues following conditioning by self-etching adhesives. *Journal of dentistry*, *39*(2), 141-147.

Eick, J. D., Wilko, R. A., Anderson, C. H., & Sorensen, S. E. (1970). Scanning electron microscopy of cut tooth surfaces and identification of debris by use of the electron microprobe. *Journal of Dental Research*, *49*(6), 1359-1368.

Ekambaram, M., Yiu, C. K. Y., & Matinlinna, J. P. (2015). An overview of solvents in resin–dentin bonding. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, *57*, 22-33.

Eliguzeloğlu, E. (2009). Son Donem Geliştirilen Adeziv Sistemler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *10*(1), 22-29.

Eren, D., & Bektaş, Ö. Ö. Dental Adezivler. (2006). *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 9*(1), 63-68.

Freedman, G. (2012). The Evolution of Adhesive Techniques. Freedman G. Contemporary Estetic Dentistry. USA; *Mosby Elsevier:* s168-89.

Fusayama, T. (1980). New concepts in operative dentistry. *Differentiating two layers of carious denitin and using an adhesive resin*, 61-156.

Goracci, C., Sadek, F. T., Monticelli, F., Cardoso, P. E. C., & Ferrari, M. (2004). Microtensile bond strength of self-etching adhesives to enamel and dentin. *Journal of Adhesive dentistry*, *6*(4).

Gupta, N., Tripathi, A. M., Saha, S., Dhinsa, K., & Garg, A. (2015). Effect of saliva on the tensile bond strength of different generation adhesive systems: an in-vitro study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *9*(7), ZC91.

Hanabusa, M., Mine, A., Kuboki, T., Momoi, Y., Van Ende, A., Van Meerbeek, B., & De Munck, J. (2012). Bonding effectiveness of a new 'multi-mode'adhesive to enamel and dentine. *Journal of dentistry*, *40*(6), 475-484.

Kadali, N. S., Alla, R. K., Guduri, V., & Sajjan, S. (2019). An overview of dentin bonding agents. *International Journal of Dental Materials*, *1*(2), 60-67.

Kallenos, T., Al-Badawi, E., & White, G. (2005). An in vitro evaluation of microleakage in class I preparations using 5th, 6th and 7th generation composite bonding agents. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *29*(4), 323-328.

Kiremitçi, A., & Hürmüzlü, F. (2001). İki farklı dentin adezivin kompozitleri dentine bağlama dayanıklılığının karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *11*(2), 34-37.

Kugel, G., & Ferrari, M. (2000). The science of bonding: from first to sixth generation. *The Journal of the American Dental Association*, *131*, 20-25.

Leinfelder, K. F. (2001). Dentin adhesives for the twenty-first century. *Dental Clinics of North America*, *45*(1), 1-6.

Moszner, N., Salz, U., & Zimmermann, J. (2005). Chemical aspects of self-etching enamel–dentin adhesives: a systematic review. *Dental Materials*, *21*(10), 895-910.

Nakabayashi, N., Kojima, K., & Masuhara, E. (1982). The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *Journal of biomedical materials research*, *16*(3), 265-273.

Oliveira, S. S., Marshall, S. J., Habelitz, S., Gansky, S. A., Wilson, R. S., & Marshall Jr, G. W. (2004). The effect of a self-etching primer on the continuous demineralization of dentin. *European journal of oral sciences*, *112*(4), 376-383.

Pinar, A., Sepet, E., Aren, G., Bölükbaşı, N., Ulukapı, H., & Turan, N. (2005). Clinical performance of sealants with and without a bonding agent. *Quintessence international*, *36*(5), 355-360.

Roberson, T., Heymann, H. O., & Swift Jr, E. J. (2006). *Sturdevant's art and science of operative dentistry*. Elsevier Health Sciences.

Sancakli, H.S., Yildiz, E., Bayrak, I., Ozel, S. (2014). Effect of different adhesive strategies on the post-operative sensitivity of class I composite restorations. *Eur J Dent, 8*, 15-22.

Silveira de Araújo, C., Incerti da Silva, T., Ogliari, F. A., Meireles, S. S., Piva, E., & Demarco, F. F. (2006). Microleakage of seven adhesive systems in enamel and dentin. *J Contemp Dent Pract*, *7*(5), 26-33.

Singh, D., Swarup, D., Swarndeep, S., & Naeem, A. (2017). All about Dentin bonding agents: the connecting link. *IJADS, 3*(3), 150-153.

Sofan, E., Sofan, A., Palaia, G., Tenore, G., Romeo, U., & Migliau, G. (2017). Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di stomatologia*, *8*(1), 1.

Swift, E. J. (2002). Dentin/enamel adhesives: review of the literature. *Pediatric dentistry*, *24*(5), 456-461.

Tay, F. R., Gwinnett, A. J., Pang, K. M., & Wei, S. H. Y. (1994). Structural evidence of a sealed tissue interface with a total-etch wet-bonding technique in vivo. *Journal of dental research*, *73*(3), 629-636.

Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2003). Have dentin adhesives become too hydrophilic? *Journal-Canadian Dental Association*, *69*(11), 726-732.

Tüfek, E., & Ayna, B. Diş hekimliğinde adeziv sistemler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *29*(2), 340-349.

Tyas, M. J., & Burrow, M. F. (2004). Adhesive restorative materials: a review. *Australian Dental Journal*, *49*(3), 112-121.

Van Landuyt, K. L., Snauwaert, J., De Munck, J., Peumans, M., Yoshida, Y., Poitevin, A., ... & Van Meerbeek, B. (2007). Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*, *28*(26), 3757-3785

Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., ... & Vanherle, G. (2003). Buonocore Memorial Lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Operative dentistry*, *28*(3), 215-35.

Van Meerbeek, B., Perdigao, J., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1998). The clinical performance of adhesives. *Journal of dentistry*, *26*(1), 1-20.

Van Meerbeek, B., Van Landuyt, K., De Munck, J., Hashimoto, M., Peumans, M., Lambrechts, P., ... & Suzuki, K. (2005). Technique-sensitivity of contemporary adhesives. *Dental materials journal*, *24*(1), 1-13.

Wagner, A., Wendler, M., Petschelt, A., Belli, R., & Lohbauer, U. (2014). Bonding performance of universal adhesives in different etching modes. *Journal of dentistry*, *42*(7), 800-807.

Yoshida, Y., Van Meerbeek, B., Nakayama, Y., Yoshioka, M., Snauwaert, J., Abe, Y., ... & Okazaki, M. (2001). Adhesion to and decalcification of hydroxyapatite by carboxylic acids. *Journal of dental research*, *80*(6), 1565-1569.

Bölüm 60

ORTODONTİDE AĞRI

Merve ÇAKIR[1]
Sepil ÇOKAKOĞLU[2]

1 Merve Çakır, Araş. Gör. Dt., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı
2 Serpil Çokakoğlu, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

Ağrı, her zaman bir uyarana bağlı veya bir doku hasarı sonrasında oluşmayabilir; geçmişteki deneyimlere ve duygusal duruma bağlı olarak da oluşabilir. Herhangi bir patofizyolojik nedeni olmayan deneyimleri, doku hasarı nedeniyle olanlardan ayırt etmenin bir yolu yoktur. Bu durum ortodontide de geçerlidir. Ortodontik tedavi gören hastalar tarafından bildirilen ağrıların tamamı fizyolojik bir nedene bağlı olmayabilir. Bununla birlikte hastaların ağrı bildirimi, ortodontide ve genel diş hekimliğinde fazla güvenilir olmasa da önemli bir tanı aracıdır (Bergius, Kiliaridis ve Berggren, 2000).

Ortodontik Ağrının Mekanizması

Dişlere ortodontik kuvvetler uygulandığında, periodontal dokular ve pulpa dahil olmak üzere paradental dokularda belirgin yanıtlar oluşur. Aslında, ortodontik ağrı ve diş hareketi birbiriyle ilişkili ve bağımlı iki biyolojik olaydır ve lokal inflamasyon ortak mekanizmalarıdır (Long vd., 2016).

Periodontal inflamatuar yanıt üç bileşen içerir: vasküler, hücresel ve kimyasal olaylar. Üç bileşen birbiriyle etkileşime girer ve bir ağ oluşturur (Long vd., 2016).

1. Vasküler Olaylar

Schwarz (1932) biyolojik olarak en uygun kuvvet büyüklüğünün kapiller damarlardaki kan basıncından daha fazla olmaması gerektiğini belirtmekte ve optimum kuvveti diş yüzeyinin santimetre karesine 20-26 gram düşecek şekilde dağılım gösteren kuvvet olarak tanımlamaktadır (Ren, Maltha, Kuijpers-Jagtman, 2003). Nitekim dişlere optimal kuvvetler uygulandığında, sıkıştırılmış bölgelerdeki vasküler damarlar sıkışır ve lokal iskemi oluşur (Noda, Nakamura, Kogure, Nomura, 2009). Lokal iskemi periodontal hücrelerde artan anaerobik solunumu tetikler ve sonrasında asidoza neden olur. Elde edilen lokal asidik sinyaller, ağrılı sinyallere dönüştürülür (Rahman vd., 2011).

Aside duyarlı iyon kanalı 3'ün aracılık ettiği ağrılı his, trigeminal gangliyonlardaki trigeminal nöronlara iletilir iletilmez, trigeminal nöronları kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) ve P maddesini içeren ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere merkezi (trigeminal çekirdek) ve periferik (periodontal dokular) birkaç nörojenik mediyatörü serbest bırakmaya teşvik eder. Serbest bırakılan bu nörojenik mediyatörler, lokal vasküler dilatasyona ve lokal inflamasyonda artmaya neden olurlar. Bu da trigeminal duyu uçlarının CGRP'yi serbest bırakmasını teşvik eder ve böylece pozitif geri besleme döngüsünde ortodontik ağrıyı güçlendirir. Bu nörojenik aracıların (CGRP ve P maddesi), ortodontik ağrıyı artırabilecek prostaglandinlerin üretimini uyardığı bildirilmiştir (Long vd., 2016). Ayrıca bu iskemik ve asidik mikroçevre periodontal endotel hücrelerini ve fibrob-

lastları nitrik oksit serbest bırakmak için indükler. Bu sinyal molekülü periodontal vasküler geçirgenliği arttırır. Periodontal vasküler geçirgenlik arttığında nötrofil, monosit ve lenfosit dahil olmak üzere bol miktarda lökosit periodontal dokulara alınır. Periodontal dokularda aktivasyon üzerine bu hücreler çeşitli kemokinleri, sitokinleri ve lokal inflamasyonu daha da güçlendiren ve ağrı verici bir duyuma neden olan inflamasyon mediyatörlerini salarlar (Long vd., 2016).

2. Hücresel Olaylar

Lokal inflamasyon meydana geldiğinde vasküler geçirgenlik artar. Nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve monositler dahil olmak üzere çok sayıda lökosit periodontal dokulara infiltre olur. Lokal inflamasyona yanıt olarak periodontal mast hücreleri ve makrofajlar, periodontal dokulara lökosit alımını kolaylaştıran çeşitli mediyatörler salar. Bu aracılar arasında mast hücrelerinden salınan histamin ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) vasküler endotelyal hücrelerde adezyon protein upregülasyonunu uyarır. Buna karşılık, endotelyal hücreler üzerindeki upregüle edilmiş adhezyon proteinleri, lökosit yapışmasını ve vasküler damarlardan geçişini kolaylaştırır. Lökositler, kandan ekstravazasyonun ardından periodontal bölgelere doğru göç eder. Bu sürece kemotaksinler aracılık eder (Long vd., 2016). Son araştırmalar, iki tip makrofajın inflamasyon durumunda monositlerden farklılaştığını göstermiştir: M1 ve M2 makrofajlar (Italiani ve Boraschi, 2014). M1 makrofajı fagositozu ve hücre hasarını arttırırken, M2 makrofajı hücre çoğalmasını ve iyileşmesini kolaylaştırır. Bu da M1 ve M2 arasındaki dengenin doku hasarını ve iyileşmesini belirlediğini gösterir (Mills, 2010; Martinez ve Gordon, 2014). Yapılan bir çalışmada, M1 makrofajlarının ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben alveolar kemik rezorbsiyonunu desteklediği ortaya çıkmıştır. Bu durum M1 makrofajlarının ortodontik ağrıda önemli pro-inflamatuar hücreler olduğunu düşündürmektedir (He vd., 2015).

3. Kimyasal Olaylar

Daha önce belirtildiği üzere lökositler ve inflamatuar hücreler periodontal dokularda toplanır ve aktive edilir. Bu hücreler, periodontal dokularda IL-1, IL-6, prostaglandin, TNF-α, interferon-gama, makrofaj-koloni uyarıcı faktörler (M-CSF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere bol miktarda inflamatuar mediyatör, kemokin ve sitokini serbest bırakır. Bu mediyatörler ortodontik ağrının erken evrelerinde lokal inflamasyonu teşvik etmek ve arttırmak için birlikte hareket ederler. IL-1, IL-6, TNF-α, IFNγ ve M-CSF, periodontal kemik yeniden şekillenmesine ve sonrasında meydana gelen diş hareketine katılan osteoblastları ve osteoklastları uyarmada rol oynayarak lokal inflamasyonu artırır. Ayrıca M-CSF, monositlerin makrofajlara dönüşümünü ve lokal inflamasyonu ve daha sonra ağrı hissini arttıran oste-

oklastların toplanmasını ve farklılaşmasını uyarır. Özellikle lokal olarak salınan prostaglandin, periodontal duyusal sonlara bağlanarak ağrı verici bir his üretir.

Ortodontik ağrı ilerledikçe vücudun yerleşik analjezik mekanizmaları, ağrıyı hafifletmek ve periodontal dokulara zarar gelmesini önlemek için aktive edilir. Bu analjezik mekanizmalar karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu aşamada, ağrı hissi azalır ve VEGF, lokal neovaskülarizasyon ve kemik yeniden şekillenmesini destekler. Bir sonraki randevuda, ortodontik kuvvetler yeniden uygulandığında, bu döngü yeniden oluşur (Long vd., 2016).

Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrının değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ortodontide en çok tercih edilen üç yöntem:

- Görsel Analog Skalası (Visual Analogue Scale, VAS),
- Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale, VRS),
- Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale, NRS).

İdeal bir ağrı değerlendirme ölçeğinin düşük oranda yanlış yanıtı olmalıdır. Kolay uygulanmalıdır. Ayrıca yeterli sayıda yanıt kategorisi ile duyarlı olmalı ve tedavi etkilerini tespit etmek için yeterli istatistiksel güce sahip olmalıdır (Polat, 2007).

1. Görsel Analog Skalası

Görsel analog skalası (VAS) 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşan, bir ucunda "ağrı yok", diğer ucunda "dayanılmaz ağrı var" seviyeleri bulunduran bir ağrı ölçüm metodudur. Hastalardan, çizgi boyunca hangi noktanın ağrı yoğunluklarını en iyi temsil ettiğini belirtmeleri istenir. Ağrısız uçtan hastanın yaptığı işarete kadar olan mesafe, hastanın ağrı yoğunluğu skorudur (Ong ve Seymour, 2004).

Görsel analog skalasının avantajlarından biri basit olmasıdır. Yaygın olarak kullanılır ve dilden bağımsızdır. Yedi yaşından büyük çoğu hasta tarafından kolayca anlaşılır. Aynı zamanda VRS ve NRS kullanılarak ölçülen ağrı ile yüksek korelasyon gösterir (Ong ve Seymour, 2004).

Görsel analog skalasının kullanımı kolay olmasına rağmen puanlaması VRS ve NRS'ye göre biraz daha zor olabilir. Bazı hastalar VAS ölçümlerini anlamak ve kullanmakta zorluk çekebilir ve başarısızlık oranı %7 olarak belirtilmiştir (Ong ve Seymour, 2004). Ayrıca yapılan bir çalışmada görsel analog skalası tekrarlanabilirlik ve ölçüm kolaylığı açısından diğer ağrı ölçeklerinden daha üstün bulunmuştur (Polat, 2007).

2. Sözel Değerlendirme Skalası

Sözel değerlendirme skalası, en azdan en yoğun olana kadar farklı düzeylerde ağrı yoğunluğu veya etkisini tanımlayan sıfat listesinden oluşur. Hasta listeden o anda ağrı deneyiminin yoğunluğunu en iyi tanımlayan kelimeyi seçer. Basit sözcükler içermesi nedeniyle bu tip skalalar hastalar tarafından çoğunlukla kolay anlaşılır (Ong ve Seymour, 2004).

Bu puanlama yönteminin bir sınırlaması, sıfatlar arasında eşit aralıklar olduğu iddia edilse de ağrı yok ve hafif ağrı arasındaki aralık, orta ağrı ve şiddetli ağrı arasındaki aralıktan çok daha küçük olabilir. Ancak her aralığın eşit kabul edilip puanlanması asıl sınırlamasıdır. Bunlara ek olarak, ağrı hissinin tanımlanmasında yeterli duyarlılığı göstermemektedir (Ong ve Seymour, 2004).

3. Sayısal Değerlendirme Skalası

Bu yöntemde hastadan ağrısını 0-10 veya 0-100 arasında derecelendirmesi istenir. Sayısal değerlerden 0: ağrı yok, 10 ya da 100: aşırı ağrı yoğunluğunu (dayanılmaz ağrı) temsil eder. Hastanın belirttiği sayı, ağrı şiddeti puanını temsil eder (Ong ve Seymour, 2004).

Ağrı Algısını Etkileyen Faktörler

Ağrının hissedilmesini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlere göre hissedilen ağrının yoğunluğu ve süresi değişkenlik gösterir.

1. Geçmiş Ağrı Deneyimleri

Beyin korteksi tüm geçmiş deneyimleri hafızasında depolamaktan sorumludur. Önceki ağrı deneyimlerinin klinik ağrıyı etkileyebileceği bilinmektedir. Benzer durumların tekrarı, zararlı bir uyaran olmasa bile geçmiş travmatik deneyimlerle ilişkili olarak klinik ağrı oluşturabilir (Polat, 2007).

2. Duygusal Durum

Stres ağrı hissinin derecesini etkileyen önemli bir faktördür. Stres ile ağrının sıklığı ve şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Korszun, 2002).

Litt (1996) yaptığı bir çalışmada stres ve kaygının birbirinden ayırt edilemeyeceğini göstermiştir. Ayrıca kaygının ağrı eşik düzeyini düşürdüğü ve normalde ağrısız bir dürtünün acı verici olarak algılanmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır.

3. Cinsiyet

Yapılan literatür değerlendirmesinde kızlarda erkeklere göre daha çok ağrı ve rahatsızlık rapor edildiği bildirilmiştir (Scheurer, Firestone ve Bürgin, 1996; Kvam, Bondevik ve Gjerdet, 1989). Erdinç ve Dinçer'in

(2004) yaptığı çalışmaya göre sabit ortodontik tedavi uygulanan hastalarda, cinsiyetler arasında başlangıç ark tellerinin sebep olduğu ağrı algısı açısından bir farklılık tespit edilmemiştir.

4. Yaş

Scheurer, Firestone ve Bürgin (1996), çalışmalarında sabit ortodontik tedavi uygulanan 8-53 yaş aralığında yer alan 180 hastayı incelemişler ve 13 yaşından küçük hastaların yaşlı hastalara göre anlamlı derecede daha az ağrı duyduklarını ve 13-16 yaş grubunun diğer yaş gruplarına göre tedavi sırasında daha fazla ağrı hissettiğini belirtmişlerdir.

Brown ve Moerenhout (1991) yaptıkları çalışmada sabit ortodontik tedavi gören hastaları 11-13, 14-17 ve 18 yaş ve üstü olmak üzere üç gruba ayırarak ağrının algılanma seviyesini araştırmışlardır. 14-17 yaş grubunda bulunan hastalarda hissedilen ağrının en yüksek seviyede ölçüldüğünü bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada sabit ortodontik tedavi, sabit ortodontik tedavi ile headgear, hareketli aparey ve fonksiyonel aparey uygulanan 93 hasta arasında ağrı ve rahatsızlık deneyimi araştırılmıştır (Kavaliauskiene, Smailiene, Buskiene ve Keriene, 2012). Bu çalışmada hissedilen ağrı yoğunluğunda, hastaların cinsiyeti ve yaşı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Farklı Tedavi Yöntemlerinin Ağrı Üzerindeki Etkileri

1. Ortodontik Separasyon ve Ağrı

Ortodontik separatörlerin (pirinç tel, elastomerikler, yay tipi çelik ayırıcılar ve lateks elastikler) yerleştirilmesinin neredeyse tüm hastalar için acı verici bir deneyim olduğu bilinmektedir (Krishnan, 2007).

Ngan, Kess ve Wilson (1989) tarafından yapılan klinik çalışmaya göre genellikle 4 saat içinde separatör yerleşimi ile ilgili rahatsızlık başladığı sonucuna varılmıştır. Rahatsızlık seviyesinin 24 saat içinde arttığı ve 7 gün içinde yerleştirme öncesi seviyeye düştüğü belirtilmiştir.

Başka bir araştırmada ise separasyon etkisi ile hastanın ağrı ve rahatsızlık algısı iki tip ortodontik separatör ile değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Ancak iki tür separatörden kaynaklanan rahatsızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. En şiddetli ağrının 2. günde yaşandığı ve 5. günde neredeyse tamamen azaldığı bildirilmiştir (Bondemark, 2004).

2. Ark Teli Yerleştirme ve Aktivasyonu

Polat ve Karaman (2005) tarafından yapılan araştırmaya göre hastaların çoğu tarafından ark teli yerleştirilmesinden 4 saat sonra ağrı görüldüğü, 24 saatte zirve yaptığı daha sonra azaldığı bildirilmiştir.

Erdinç ve Dinçer'in (2004) çalışmasına göre ağrı algısındaki farklılıkları belirlemek için çeşitli ark tellerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermemiştir. Farklı ark telleri arasındaki ağrının şiddeti, prevalansı veya süresi açısından farklılık olmadığı bulunmuştur. Ayrıca hastaların kök yüzey alanındaki farklılıklar, seviyelenme sırasında anterior dişlerin daha fazla katılımı ve ısırma için anterior dişlerin daha fazla kullanımı nedeniyle anterior dişlerde posterior dişlerden daha fazla ağrı deneyimi yaşadıkları rapor edilmiştir.

3. Aparey Türü

Stewart, Kerr ve Taylor (1997) yaptıkları çalışmada sabit apareylerin hareketlilere kıyasla daha fazla ağrı yarattığını göstermiştir. Bu bulgulardan kuvvet uygulamasının hareketli apareylerde daha aralıklı olduğu sonucuna varılabilir. Sabit apareylerin sürekli kuvvet uygulaması nedeniyle hastalarda ağrılı tepkilere yol açtığı belirtilmiştir.

Diddige, Negi, Kiran ve Chitra (2020) ilk seviyeleme sırasında yaşanan ağrı düzeylerini üç farklı ortodontik aparey tipiyle karşılaştırmak ve ağrıyı ilişkilendirmek için yaptıkları çalışmada hastaları konvansiyonel braket sistemi (MBT 0.022 inç slot), kendinden bağlamalı braket sistemi (0.022 inç slot Damon 3MX), ve şeffaf plak (clear aligner) olmak üzere 3 gruba ayırmıştır Rahatsızlık düzeyi, aparey yerleştirildikten sonraki 4 ve 24 saat, 3. ve 7. günlerde görsel analog skalasına dayalı bir anket ile değerlendirilmiştir. Ortodontik tedavinin ilk haftasında, clear alignerlarla tedavi edilen hastalar, konvansiyonel ve kendinden bağlamalı kapaklı braketlerle tedavi edilen hastalardan daha az ağrı bildirmiştir. Konvansiyonel MBT sistem ile tedavi edilen hastalar Damon sisteme göre daha yüksek ağrı seviyeleri göstermiştir.

4. Ortopedik Kuvvet

Kraniyofasiyal ortopedide kaniyofasiyal komplekse iletilen şiddetli mekanik kuvvetler kullanılır. Bu kuvvetler doku yer değiştirmesi, deformasyon ve iç stresin gelişimi ile karakterize bir dizi reaksiyon üreterek bir miktar ağrı oluşumuna sebep olabilir (Krishnan, 2007).

Hızlı maksiller genişletmenin neden olduğu ağrı bunun tipik bir örneğidir. Needleman, Hoang, Allred, Hertzberg ve Berde (2000) hızlı maksiller genişletme yapılan çocukların büyük çoğunluğunun ilk aşamada ortaya çıkan ve daha sonra azalan ağrı yaşadıkları sonucuna varmışlardır.

Cureton (1994) ve Ngan, Yiu, Hagg, Wei ve Bowley (1997) tarafından yapılan çalışmalara göre headgear kullanan hastaların genellikle apareyi taktıktan 24 saat sonra rahatsızlık hissettiği ve 3 gün sonra ağrıda keskin bir düşüş olduğu gözlenmiştir.

5. Braket Sökümü

Hastalar sadece ortodontik tedavi sırasında değil, aynı zamanda braketlerin sökümü sırasında da ağrı hissederler. Williams ve Bishara (1992) yaptıkları çalışmada braket sökümü sırasında hasta rahatsızlığı için eşik düzeyini değerlendirmiştir. En fazla ağrıya sebep olan hareketin rotasyonel hareket olduğu ve braket sökümü sırasında uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir.

İntruziv kuvvetlerin; mezial, distal, fasiyal, lingual ve ekstruziv kuvvetlere göre daha az ağrıya sebep olduğu ve braketlerin sökümü safhasında ağrıyı en aza indirmek için dişlere parmak ile intruziv kuvvet uygulanması veya hastaya pamuk ısırtılması önerilmiştir (Krishnan, 2007).

Ortodontik Ağrının Yönetimi

Hasta tedaviden önce ağrı konusunda bilgilendirildiğinde tedavi sırasında ağrı hissettiğinde bunun beklenen bir durum olduğunun farkında olacak ve bu ağrıyı soğukkanlı bir şekilde karşılayacaktır (Krukemeyer, Arruda ve Inglehart, 2009). Ancak bazı hastalara tedaviden önce ağrı duyabilecekleri bilgisi verilse de bu durumu kolayca tolere edemeyebilirler. Bu tarz hastalar için ağrıyı azaltıcı bazı önlemlerin alınması gerekebilir (Krishnan, 2007).

Ortodontik tedavi esnasında meydana gelen ağrının dindirilmesi için farmakolojik ve farmakolojik olmayan birçok yöntem geliştirilmiştir.

A. Ağrının Farmakolojik Kontrolü

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımı, sabit ortodontik uygulamalara bağlı ağrıyı kontrol etmek için en çok tercih edilen yöntemdir. Prostoglandinlerin oluşumundan sorumlu olan siklooksijenaz enzim sisteminin inhibisyonu ile işlev görürler. Bununla birlikte, bugüne kadar hiçbir standart ilaç protokolü geliştirilmemiştir (Polat, 2007).

Prostoglandin E (PGE) ve interlökin 1 (IL-1) gibi mediyatörler, kemik hücreleriyle etkileşerek osteoklastik aktiviteyi arttırırlar. NSAİİ, prostoglandin üretiminin siklooksijenaz yolağı üzerinden etki gösterdiğinden, kullanımlarının osteoklastik aktiviteyi etkileyerek diş hareket hızında bir azalmaya neden olacağı düşünülmüştür (Yamaguchi, Kojim, Kanekawa, Aihara, Nogimura, 2004; Walker ve Buring, 2001; Polat, 2007). Bu nedenle klinik ortodontide, bu analjeziklerin düşük dozlarının ortodontik aktivasyondan kısa bir süre sonra kullanılması önerilir. Ayrıca daha zayıf antieflamatuar etkiye sahip bir analjezik seçmek de başka bir çözüm olabilir (Polat, 2007).

Kehoe, Cohen, Zarrinnia ve Cowan (1996) tarafından yapılan bir çalışmada ibuprofenin periodontal ligamentte prostoglandin E üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği ve daha sonra diş hareket hızını azalttığı bulunmuştur. Öte yandan, her ne kadar asetaminofen periodontal ligament seviyesinde periferik PGE sentezinde inbitör etkiye sahip olsa da diş hareketi açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde fark gözlenmemiştir. Ortodontik rahatsızlığın giderilmesinde analjezik olarak asetaminofen diş hareketinin hızı üzerinde çok fazla etkisi olmadığı için önerilmiştir.

Parasetamolün birincil etki mekanizması, NSAİİ'lerinkine benzerdir. COX2 üzerinde baskın bir etki ile COX'i inhibe ettiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, NSAİİ'lerden farklı olarak, hücre zarları boyunca hareket etmek yerine merkezi bir sinir sistemi seviyesinde hareket ettiği düşünülmektedir (Karthi, Anbuslevan, Senthilkumar, Tamizharsi, Raja ve Prabhakar, 2012). Sonuç olarak parasetamol kullanımında prostaglandinlerin inhibisyonu minimum düzeydedir. Bu nedenle parasetamol kullanımının diş hareket hızı üzerinde bir etkisi olmadığı düşünülmektedir (Monk, Harrison, Worthington ve Teague, 2017).

Benzer şekilde Polat ve Karaman (2005), asetaminofenin diğer etkili analjeziklere benzer şekilde ortodontik ağrıyı hafiflettiğini bulmuşlardır ve nispeten az yan etkileri nedeniyle tercih edilen analjezik olarak önermişlerdir.

Ağrı kontrolü için preoperatif analjezik kullanımı hem tıbbi hem de dental literatürde son zamanlarda yapılan birçok çalışmada tartışılmıştır. Preoperatif analjezik kullanımı ile afferent sinir uyarıları merkezi sinir sistemine ulaşmadan bloke edilir. Sonuç olarak tedavi semptomatik değil, önleyicidir. Prosedürden önce NSAİ grubu ilaçlar verilirse ilacın absorbe olması ve doku hasarından önce vücuda dağılması için daha fazla süre sağlanmış olur. Bu uygulama inflamatuar hasarı azaltacaktır (Mehlisch, 2002).

Ortodonti literatüründe preoperatif analjezik kullanımı hakkında sınırlı sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Preoperatif ibuprofen, postoperatif ibuprofen ve plasebonun etkinliğini değerlendiren bir çalışmada Steen Law, Southard, Law, Logan ve Jakobsen (2000) diğer gruplarla karşılaştırıldığında preoperatif ibuprofen grubunda ortodontik ağrının daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Bernhart, Southard, Batterson, Logan, Baker ve Jakobsen (2001), sadece preoperatif 400 mg ibuprofen/postoperatif plasebo, hem preoperatif hem postoperatif 400 mg ibuprofen ve preoperatif/postoperatif plasebo alan üç hasta grubunda ağrı düzeylerini karşılaştırmıştır. Preoperatif doz separatör yerleştirilmesinden 1 saat önce, postoperatif doz separatör yer-

leştirilmesinden 6 saat sonra verilmiştir. Ağrı insidansı ve şiddeti separatör yerleştirilmesinden 2 saat, 6 saat, randevu günü yatmadan önce, randevudan sonraki gün, 2, 3 ve 7 gün sonra hasta tarafından VAS yöntemi ile kaydedilmiştir. Sonuçlar diğer gruplarla karşılaştırıldığında, separatör yerleştirilmesinden 1 saat önce alınan 400 mg ibuprofenin tek başına ya da ilk dozdan 6 saat sonra alınan 400 mg ibuprofen kombinasyonu ile tedaviden 2 saat sonra algılanan ağrı şiddetinin azaldığını ortaya koymuştur.

Polat ve Karaman (2005) hem ark teli yerleştirilmesinden 1 saat önce hem de ark teli yerleştirilmesinden 4 veya 6 saat sonra verilen aspirin, ibuprofen, flurbiprofen, parasetamol ve naproksen sodyumun etkinliğini kullanılan ilacın yarı ömrüne göre karşılaştırmıştır. Kontrol olarak ark teli yerleştirilmesinden önce ve sonra 1 tablet alan plasebo grubu oluşturulmuştur. Ağrı insidansı ve şiddeti VAS kullanılarak hastalar tarafından ark teli yerleştirilmesinden 2 saat, 6 saat, randevu günü yatmadan önce, 24 saat, 3 ve 7 gün sonra kaydedilmiştir. Araştırma, tüm analjeziklerin (aspirin, ibuprofen, flurbiprofen, parasetamol ve naproksen sodyum) preoperatif uygulanmasının, ortodontik ağrıyı plasebo grubuna kıyasla ark teli yerleştirilmesinden 2 saat sonra başarıyla ortadan kaldırdığını göstermiştir. Çalışma grupları arasında en çok naproksen sodyum ve aspirin alan hastalarda ağrı azalmıştır. Asetaminofen (parasetamol) alan hastalar minimal ağrı hissetmiş bu da naproksen sodyum ve asit gruplarından biraz daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, nispeten daha az yan etki nedeniyle ortodontik hastalarda ağrı kontrolü için ark teli yerleştirilmesinden 1 saat önce ve 4 saat sonra parasetamol kullanımını önermişlerdir.

B. Ağrının Farmakolojik Yöntemler Dışında Kontrolü

1. Lazer Uygulanması

Ortodontik tedavide ağrının giderilmesi için düşük doz lazer tedavisi (LLLT) benimsenen yöntemlerden biridir. Lazerin etki mekanizması, hücrealtı fotoreseptörlerin lazer tarafından üretilen ışığa tepkisine dayanmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması, elektron taşıma zincirini, solunum zincirini ve oksidasyonu etkileyerek metabolik işlemlerde artışa neden olur (Grzech-Leśniak vd., 2019). LLLT, doku iyileşmesini hızlandırmak için proinflamatuvar maddelerin salınmasıyla kan damarlarının dilatasyonuna ve mast hücre degranülasyonunun indüklenmesine neden olur (AlSayed Hasan, Sultan ve Hamadah, 2018). Lazer tedavisi, ağrı sinyalinin aktivasyonunu geciktiren membran potansiyelinin stabilizasyonu sonucunda nöronlar üzerinde etki gösterir (Matys, Jaszczak, Flieger, Kostrzewska-Kaminiarz, Grzech-Leśniak K ve Dominiak, 2020).

Tortamano ve diğerleri (2009) yaptıkları çalışmada 60 bireyi (yaşları 12-18 yıl; ortalama 15.9 yıl) ilk defa ark teli takıldıktan sonra bir gruba düşük doz lazer terapisi, diğer gruba plasebo lazer ışını tedavisi uygulanarak

ve kontrol grubu da oluşturarak üç grupta incelemişlerdir. Tüm hastalara 7 gün boyunca ağrılarının değerlendirilmesini sağlayan soruların bulunduğu bir anket verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre düşük doz lazer terapisinin ilk ark telinin yerleştirilmesinden sonra ağrı algısının başlamasını etkilemediği veya en ağrılı günü değiştirmediği, sadece düşük doz lazer terapisi grubunda, plasebo ve kontrol gruplarına kıyasla ağrı süresinin daha az ve ağrı yoğunluğunun daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat ağrı hissinin başlangıcı, seyri ve sona erdiği günler açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Lim, Lew ve Tay (1995) ortodontik ağrıyı azaltmak için periodontal dokulardaki LLLT'nin etkisini incelemişlerdir. Elastomerik seperatör ile seperasyon yaptıkları hastalarda Ga-Al-As lazer (830 nm) bukkalden köklerin orta 1/3'üne denk gelecek şekilde uygulanmıştır. Çalışma 5 gün boyunca gerçekleştirilmiş ve her gün için lazer uygulamalarından önce ve sonra deneklerin yaşadığı ağrıyı ölçmek için görsel analog skalası (VAS) kullanılmıştır. Lazer uygulanan grubun, placebo grubuna kıyasla daha düşük ağrı seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Martins ve diğerleri (2018) yaptıkları çalışmada 62 hastanın mandibular birinci molar dişlerinin mezial ve distal kontak noktalarına ortodontik separatörler yerleştirerek hastaları dört gruba ayırmıştır. Tedavinin uygulanmasından önce ve sonra, hem düşük doz lazer terapisi (LLLT) hem de plasebo grupları için ortalama VAS skorları anlamsız bulunmuştur. Separatörler yerleştirildikten sonra VAS skorları plasebo grubunda lazer grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bu araştırmada bulunan sonuçlara göre lazer uygulaması ortodontik ağrının azaltılmasında etkili olmuştur. Aynı zamanda hem plasebo hem de deneysel grup için gözlemlenen ağrı döngüsü benzer bulunmuş ve 24 saatte ağrı en yüksek seviyede tespit edilmiştir.

Düşük doz lazer terapisi ile ilgili çoğu çalışma ağrının azaltılmasında olumlu sonuçlar bildirmesine rağmen ideal bir klinik protokol oluşturmaya ihtiyaç vardır (Kaklamanos, Makrygiannakis ve Athanasiou, 2020).

2. Transkutan Elektrik Sinir Stimülasyonu (TENS)

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) non-invaziv ağrı kontrol tekniğidir. Yüzeyel elektrotlar aracılığıyla uygulanan bölgeyi inerve eden sinirlere etki ederek analjezi sağlar (Roth ve Thrash, 1986).

Roth ve Trash (1986) separatör yerleşimi sonrası ağrı kontrolü için transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu kullanmış ve elektrot yerleştirilmesinden sonraki 6 saniye içinde ağrının azaltılmasında etkili olduğu sonucuna varmıştır. Weiss ve Carver (1994) braket sökümü sırasında benzer sonuçlar bulmuşlardır.

3. Isırma Bloğu Kullanımı

Murdock, Phillips, Khondker ve Hershey (2010) yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırarak ilk ark telinin yerleştirilmesinden sonra bir gruba belli analjezik tabletleri kullanmaları, diğer gruba ısırma bloğu kullanmaları söylenmiştir. Bu çalışmada ısırma bloklarının ağrıyı azaltmada ağrı kesiciler kadar etkili oldukları gözlenmiştir. Özellikle çocuk hastalarda ortodontik prosedürlerden sonra ağrı yönetimi için ısırma blokları, en az ağrı kesiciler kadar etkili olan farmakolojik olmayan bir seçenektir.

4. Titreşimsel Uyarılarla Ağrı Kontrolü

Miles, Smith, Weyant ve Rinchuse (2012) 66 hastada yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada titreşimsel uyarı oluşturan aygıt kullanımının seviyelenme aşamasında ortodontik ağrı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar klinik hiçbir avantajı olmadığını göstermektedir.

Lobre ve diğerleri (2016) yaptıkları çalışmada mikro titreşim üreten cihazların ortodontik tedavi gören hastalarda hissedilen ağrı üzerinde etkilerini değerlendirmişlerdir. Mikro titreşim üreten cihazın kullanıldığı grup ile kontrol grubu arasında genel ağrı ve ısırma ağrısı bakımından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sonuç olarak bu cihazların genel ağrı ve ısırma ağrısının skorlarını önemli ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir.

KAYNAKLAR

AlSayed Hasan, M.M.A., Sultan, K., Hamadah, O. (2018). Evaluating low-level laser therapy effect on reducing orthodontic pain using two laser energy values: a split-mouth randomized placebo-controlled trial. *Eur J Orthod*, 40(1), 23-28.

Bergius, M., Kiliaridis, S., Berggren, U. (2000). Pain in orthodontics. *J Orofac Orthop*, 61(2), 125-137.

Bernhardt, M.K., Southard, K.A., Batterson, K.D., Logan, H.L., Baker, K.A., Jakobsen, J.R. (2001). The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 120(1), 20-27.

Bondemark, L., Fredriksson, K., Ilros, S. (2004). Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. *World J Orthod*, 5(2), 172-176.

Brown, D.F., Moerenhout, R.G. (1991, Oct). The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 100(4), 349–56.

Cureton, S.L. (1994, Sep). Headgear and pain. *J Clin Orthod*, 28(9), 525-530.

Diddige, R., Negi, G., Kiran, K.V.S., Chitra, P. (2020). Comparison of pain levels in patients treated with 3 different orthodontic appliances - a randomized trial. *Med Pharm Rep*, 93(1), 81-88.

Erdinç, A.M., Dinçer, B. (2004 Feb). Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod*, 26(1), 79-85.

Grzech-Leśniak, K., Nowicka, J., Pajączkowska, M., Matys, J., Szymonowicz, M., Kuropka, P., … Dominiak, M. (2019, Feb). Effects of Nd: YAG laser irradiation on the growth of Candida albicans and Streptococcus mutans: in vitro study. *Lasers Med Sci*, 34(1), 129-137.

He, D., Kou, X., Yang, R., Liu, D., Wang, X., Luo, Q., …Zhou, Y. (2015, Sep). M1-like Macrophage Polarization Promotes Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res,* 94(9), 1286-94.

Italiani, P., Boraschi, D. (2014). From Monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Front Immunol*, 5, 514.

Kaklamanos, E.G., Makrygiannakis, M.A., Athanasiou, A.E. (2020, May). Do analgesics used for the pain experienced after orthodontic procedures affect tooth movement rate? A systematic review based on animal studies. *Orthod Craniofac Res*, 23(2), 143-150.

Karthi, M., Anbuslevan, G.J., Senthilkumar, K.P., Tamizharsi, S., Raja, S., Prabhakar, K. (2012). NSAIDs in orthodontic tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci*, 4(Suppl 2), 304-306.

Kavaliauskiene, A., Smailiene, D., Buskiene, I., Keriene, D. (2012). Pain and discomfort perception among patients undergoing orthodontic treatment: results from one month follow-up study. *Stomatologija*, 14(4), 118-25.

Kehoe, M.J., Cohen, S.M., Zarrinnia, K., Cowan, A. (1996). The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 66(5), 339-349.

Korszun, A. (2002, Nov). Facial Pain, Depression and Stress- Connections and Directions. *J Oral Pathol Med*, 31(10), 615-619.

Krishnan, V. (2007, Apr). Orthodontic pain: from causes to management — a review. *Eur J Orthod*, 29(2), 170-179.

Krukemeyer, A.M., Arruda, A.O., Inglehart, M.R. (2009, Nov). Pain and Orthodontic Treatment. *Angle Orthod*, 79(6), 1175–1181.

Kvam, E., Bondevik, O., Gjerdet, N.R. (1989). Traumatic ulcers and pain in adults during orthodontic treatment. *Community Dent Oral Epidemio*, 17(3), 154-157.

Lim, H., Lew, K., Tay, D. (1995). A clinical investigation of the efficacy of low-level laser therapy in reducing orthodontic post adjustment pain. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 108, 614–622.

Litt, M.D. (1996). A model of pain and anxiety associated with acute stressors: distress in dental procedures. *Behav Res Ther*, 34(5-6), 459-476.

Lobre, W.D., Callegari, B.J., Gardner, G., Marsh, C.M., Bush, A.C., Dunn, W.J. (2016, Jul). Pain control in orthodontics using a micropulse vibration device: A randomized clinical trial. *Angle Orthod*, 86(4) 625–630.

Long, H., Wang, Y., Jian, F., Liao, L.N., Yang, X., Lai, W.L. (2016). Current advances in orthodontic pain. *Int J Oral Sci*, 8(2), 67-75.

Martinez, F.O., Gordon, S. (2014, Mar). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*, 6, 13.

Martins, I.P., Martins, R.P., Caldas, S.G.F.R., Dos Santos-Pinto, A., Buschang, P.H., Pretel, H. (2019, Mar). Low-level laser therapy (830 nm) on orthodontic pain: blinded randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*, 34(2), 281-286.

Matys, J., Jaszczak, E, Flieger, R., Kostrzewska-Kaminiarz, K., Grzech-Leśniak, K., Dominiak, M. (2020). Effect of ozone and diode laser (635 nm) in reducing orthodontic pain in the maxillary arch-a randomized clinical controlled trial. *Lasers Med Sci,* 35(2), 487-496.

Mehlisch, D.R. (2002 Jul). The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc*, 133(7), 861-871.

Miles, P., Smith, H., Weyant, R., Rinchuse, D.J. (2012, Nov). The effects of a vibrational appliance on tooth movement and patient discomfort: a prospective randomised clinical trial. *Aust Orthod J,* 28(2), 213-218.

Mills, C.D. (2012). M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Crit Rev Immunol*, (6), 463-488.

Monk, A.B., Harrison, J.E., Worthington, H.V., Teague, A. (2017, 28 Nov). Pharmacological interventions for pain relief during orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), CD003976.

Murdock, S., Phillips, C., Khondker, Z., Hershey, H.G. (2010, Mar). Treatment of pain after initial archwire placement: a noninferiority randomized clinical trial comparing over-the-counter analgesics and bite-wafer use. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 137(3), 316-323.

Needleman, H.L., Hoang, C.D., Allred, E., Hertzberg, J., Berde, C. (2000, May-Jun). Reports of pain by children undergoing rapid palatal expansion. *Pediatr Dent*, 22(3), 221-226.

Ngan, P., Kess, B., Wilson, S. (1989, Jul). Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 96(1), 47-53.

Ngan, P.W., Yiu, C., Hagg, U., Wie, S.H., Bowley, J. (1997). Masticatory muscle pain before, during, and after treatment with orthopedic protraction headgear: a pilot study. *Angle Orthod*, 67(6), 433-437.

Noda, K., Nakamura, Y., Kogure, K., Nomura, Y. (2009, Feb). Morphological changes in the rat periodontal ligament and its vascularity after experimental tooth movement using superelastic forces. *Eur J Orthod*, 31(1), 37-45.

Ong, K.S., Seymour, R.A. (2004, Feb). Pain measurement in humans. *Surg J R Coli Surg Edinb Irel,* 2(1), 15-27.

Polat, Ö. (2007, Dec). Pain and Discomfort After Orthodontic Appointments. *Semin Orthod*, 13(4), 292–300.

Polat, O., Karaman, A.I. (2005, Mar). Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod,* 75(2), 214-219.

Rahman, F., Harada, F., Saito, I., Suzuki, A., Kawano, Y., Izumi, K., …Maeda, T. (2011, 20 Jan). Detection of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in periodontal Ruffini endings of mouse incisors. *Neurosci Lett*, 488(2), 173-177.

Ren, Y., Maltha, J.C., Kuijpers-Jagtman, A.M. (2003, Feb). Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Angle Orthod*, 73(1), 86-92.

Roth, P.M., Thrash, W.J. (1986, Aug). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for controlling pain associated with orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 90(2), 132-138.

Scheurer, P.A., Firestone, A.R., Bürgin, W.B. (1996, Aug). Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod*, 18(4), 349-357.

Schwarz, A.M. (1932). Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod*, 18(4), 331–352.

Steen Law, S.L., Southard, K.A., Law, A.S., Logan, H.L., Jakobsen, J.R. (2000, Dec). An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. Am *J Orthod Dentofacial Orthop*, 118(6), 629-635.

Stewart, F.N., Kerr, W.J., Taylor, P.J. (1997, Aug). Appliance wear: the patient‘s point of view. *Eur J Orthod*, 19(4), 377-382.

Tortamano, A., Lenzi, D.C., Haddad, A.C., Bottino, M.C., Dominguez, G.C., Vigorito, J.W. (2009, Nov). Low-level laser therapy for pain caused by placement of the first orthodontic archwire: a randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136(5), 662-667.

Walker, J.B., Buring, S.M. (2001, Jan). NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother*, 35(1), 113-115.

Weiss, D.D., Carver, D.M. (1994). Transcutaneous Electrical Neural Stimulation for Pain Control. *J Clin Orthod*, 28, 670-671.

Williams, O.L., Bishara, S.E. (1992, Apr). Patient discomfort levels at the time of debonding: a pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 101(4), 313-317.

Yamaguchi, M., Kojima, T., Kanekawa, M., Aihara, N., Nogimura, A., Kasai, K. (2004, May). Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human dental pulp cells. *Inflamm Res*, 53(5), 199-204.

Bölüm 61

OBEZİTE

HİPOVENTİLASYON SENDROMU

Ayşegül ALTINTOP GEÇKİL[1]

1 Uzm. Dr. Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü

Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), obeziteyle birlikte (beden kitle indeksi > 30 kg/m^2), başka nörolojik, musküler, mekanik veya metabolik sebep olmadan hiperkapniye (PaCO2 > 45 mmHg) yol açan hipoventilasyon, gündüz aşırı uyku hali ve/veya uykuda solunum bozukluğu ile karakterize bir durumdur(1). "Pickwickian Sendromu" olarak da bilinir. OHS yaygınlığının yetişkin nüfusunun yaklaşık %0,4'ü olduğu tahmin edilmektedir. OHS'li hastaların yaklaşık %90'ında obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS, AHI⩾5) vardır. Hastaların yaklaşık %70'inde ise ağır OSAS (AHI ⩾30) eşlik eder (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Obezite, OHS için en önemli risk faktörüdür(3). Bununla birlikte, tüm OHS hastaları obez olmasına rağmen her obezite, hatta morbid obezite hastasında OHS görülmeyebilir. Obeziteye OHS eşlik etmiyorsa basit obezite (patolojik değişikliklere yol açmamış obezite), OHS eşlik ediyorsa komplike obezite olarak adlandırılır. Özellikle santral obezite OHS gelişimini hızlandırır(4). Obeziteyi saptamak için beden kitle indeksi (BKİ) kullanılır. BKİ, ağırlık/boy^2 (kg/m^2) ile hesaplanır ve sağlıklı kadınlarda 19-24 kg/m^2, sağlıklı erkeklerde 20-25 kg/m^2 arasındadır. BKİ > 27 kg/m^2 olması obezite, BKİ > 40 kg/m^2 olması ise morbid obezite olarak tanımlanır(5). Dünyada 10 yetişkinden biri obezdir. ABD nüfusunun % 7.6'sı morbid obezdir (6).

Uykuda solunum bozukluğu ile uyku merkezlerine başvuran obez hastalarda % 8-20 oranında OHS olduğu gösterilmiştir(7). OSAS olan hastalarda obezite derecesi arttıkça OHS prevalansı artmaktadır. Benzer BKİ'deki OSAS ve OHS hastaları karşılaştırıldığında OHS hastalarında kor pulmonale daha sık görülmektedir(8).

OHS, Doğu Asya'da, diğer popülasyonlara göre daha düşük bir BKİ aralığında ortaya çıkmaktadır (9). OSAS erkeklerde sık görülürken, OHS erkeklerde ve kadınlarda benzer sıklıkta görülür(10).

Sugerman ve arkadaşları, obezite cerrahisi geçiren OSAS hastalarının %65'inde aynı zamanda OHS'nin eşlik ettiğini saptamışlardır(11). Başka bir çalışmada da BKİ>50 kg / m^2 olup bariatrik cerrahi geçiren 37 hastanın 18'inde (% 49) hiperkapni ve hipoksemi olduğu saptanmıştır(12). Nowbar ve arkadaşları, hastanede yatan ve BKİ>35 kg / m^2 olan 277 hastanın %31'inin OHS kriterlerini karşıladığını, BKİ>50 kg / m^2 olan alt grubu incelediklerinde de OHS'nin % 48 olduğunu saptamışlardır(13). Marik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, genel bir yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalardan % 8'inin OHS kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir (14).

PATOFİZYOLOJİ

OHS patofizyolojisinde üç mekanizma rol oynar.

• Obezite

• Hipoventilasyon

• Uyku sırasındaki solunum anormallikleri

OHS hastalarında bu mekanizmalardan birinin veya birkaçının kombinasyonunun tanımlanması, uygun OHS fenotipini karakterize etmek ve uygun tedavi modalitelerini tahmin etmek için önemlidir(15).

Obezitenin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

OHS patogenezinde solunum sistemi mekaniğinin, solunum kas yorgunluğunun ve daha pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (Tablo 1). Obezite, solunum sistemini olumsuz yönde etkileyerek, solunum fonksiyon testleri ve egzersiz kapasitesinde değişikliklere neden olur. Obezite vücutta oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini arttırarak akciğerlerin iş yükünü arttırmaktadır(16). Obezitede en sık ekspiratuvar rezerv volümde (ERV) azalma görülür(17). OHS hastaları, OHS'siz morbid obez hastalara göre solunum mekaniğinde daha fazla bozulma sergilemektedir. OHS'de basit obeziteye oranla; total akciğer kapasitesi (FVC) %20, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ise %40 daha düşüktür. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRV) ise beklenenin yaklaşık %75-80'i kadardır(18). OHS hastalarında tüm bu değişikliklerin sonucunda erken havayolu kapanmasına bağlı olarak akciğerlerin alt loblarında atelektazi ve ventilasyon/perfüzyon (V/Q) bozukluğu görülür (19).

Obezlerde OHS Oluşumuna Neden Olan Faktörler
• Solunum işinin artması • Göğüs duvarı ve akciğer kompliyansının azalması • Göğüs duvarı, üst solunum yolu ve total solunum sistemi rezistansında artma • OSAS birlikteliği • KOAH birlikteliği • Solunum kas gücü ve etkinliğinin azalması • Solunum kas yorgunluğu

Tablo – 1:Obezlerde OHS Oluşumuna Neden Olan Faktörler (KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

OHS'de Hipoventilasyon

Obez hastalar, anormal bir solunum iş yükü ile karşı karşıya kalınca ilk olarak hızlı göz hareketi (REM) uykusu ile sınırlı olan hipoventilasyon gelişir. OHS'li hastaların çoğunda eş zamanlı OSAS olmasına rağmen, geriye kalan yaklaşık %10 OHS hastasında özellikle REM uykusu sırasın-

da uyku ile ilişkili hipoventilasyon görülür(1,20). Başlangıçta REM uykusuyla sınırlı olan hipoventilasyonun tekrarlaması, solunum depresyonuna ve gündüz hiperkapnisine neden olur(21). REM uyku hipoventilasyonu ve morbid obezite ile seyreden OHS fenotipi genellikle pozitif havayolu basınç (PAP) tedavisine yanıt verir(22).

OHS'de Uyku Apne Sendromu

Morbid obez bireylerde %90 oranında OSAS görülür. Obezite ile solunum merkezi depresyonu ve OSAS arasındaki ilişki karmaşıktır. Obezite, gündüz uyku hali ve horlama varlığı OHS ve OSAS için ortak özelliklerdir. Gündüz alveoler hipoventilasyon hem OHS'de hem de ağır OSAS'da görülebilir. OSAS'lıların %10-15'inde gündüz hiperkapnisi vardır. Hiperkapniye verilen santral solunum yanıtı OSAS'lı obezlerde OSAS'ı olmayan obezlere göre daha düşük saptanmıştır. Obstrüktif apneleri olan OHS hastalarında noktürnal hipoventilasyon gündüz hipoventilasyonu olarak devam ediyor olabilir (23).

OHS gelişiminde etkili bir diğer faktör de leptindir. Leptin adipoz doku tarafından üretilen iştahı azaltan bir proteindir. Leptin, ventilasyon için güçlü bir uyarıcı görevi görür. Leptinin solunum kontrolü üzerindeki etkisi gece daha belirgindir, bu da leptin eksikliği ya da leptin rezistansının uyku ile ilişkili solunum bozukluğu patogenezine katkıda bulunabileceğini gösterir ve ayrıca kardiyometabolik sonuçlara yol açabilir (24).

TANI

OHS; obezite ve hiçbir nedenle açıklanamayan alveoler hipoventilasyon olarak tanımlanır. OHS tanısı için hipoventilasyona neden olan diğer durumların ekarte edilmesi gerekir (Tablo 2). OHS hastalarında kronik hipoventilasyon semptomları olan sabah başağrısı, gündüz uyku hali, gece sık uyanma, güçsüzlük, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, enurezis, dispne gibi klinik bulgulara sık rastlanır. Tanı genelde yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında konur bu tanı gecikmesinden dolayı OHS hastaları, benzer BKİ'ye sahip diğer hastalara göre daha fazla sağlık bakım desteği alır. Pek çok OHS hastasında kronik hipoventilasyon olmakla beraber, olguların yaklaşık üçte birinde tanı ancak akut solunum yetmezliği nedeniyle bir hastaneye yatış sırasında konur(25). Bir çalışmada, genel yoğun bakım ünitesine yatan hastaların %8'inin obezite ile ilişkili hipoventilasyon için tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiş (BKİ>40, $PaCO_2$> 45 mmHg). Bu hastaların yaklaşık %75'inin solunum fonksiyon testinde obstrüktif bulgu olmamasına rağmen obstrüktif akciğer hastalığı (en yaygın olarak KOAH) için tedavi verildiği saptanmıştır (14).

OHS tanısı için gereken kriterler
• BKİ >30 kg / m^2 • Gündüz hiperkapni (deniz seviyesinde arteryel PCO_2 >45 mmHg, PO_2 <70 mmHg, HCO_3 > 27 mEq / L*) ($PaCO_2$ değerinin uykuda en az 10 birim yükselmesi) • Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu • Kronik hipoventilasyon • Diğer hipoventilasyon nedenlerinin dışlanması (obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, göğüs duvarı bozuklukları, hipotiroidizm, nöromüsküler hastalıklar, konjenital hipoventilasyon sendromları *Serum HCO_3 değerlendirmesi tanımın bir parçası değildir, ancak bazı klinisyenler bunun tarama için kullanılmasını önermektedir.

Tablo – 2:OHS tanısı için gereken kriterler

Arter Kan Gazı

Obezlerdeki hipokseminin asıl nedeni akciğer bazallerindeki V/Q bozukluğu ve mikroatelektazik alanlardaki şanttır. Genellikle obezitede, akciğer bazallerinde perfüzyon artarken ventilasyon azalır. Ayrıca akciğer bazallerinde mikroatelektazilerin oluşumu şant etkisi yaratır. OHS'de alveoler hipoventilasyonun da bulunması hipoksemiyi daha da derinleştirir ve hipokseminin asıl nedeni $PaCO_2$'deki artıştır. Hem basit obezitede hem de OHS'de hipoksemi sırtüstü pozisyonda artar, çünkü diyafragmanın yukarı doğru yer değiştirmesiyle bazallerdeki küçük havayolu kollapsı artar (Tablo 3).

Hipoksemi Nedenleri	Hipoksemi + Hiperkapni Nedenleri
• Akciğer bazallerinde ventilasyonun azalması • Akciğer bazallerinde perfüzyon artışı • Mikroatelektazi alanlarında şant	• Santral solunum duyarlılığının azalması • Solunum sistemi kompliyansının azalması • Solunum kas yorgunluğu • Solunum iş artışı

Tablo – 3:Obeziteye bağlı arteryel kan gazı değişiklikleri

OHS hastalarındaki alveolar hipoventilasyonun takibi için altın standart yöntem arter kan gazı analizidir. Hiperkapni takibi transkütanöz CO_2 ölçümü ve end tidal CO_2 ile de takip edilebilir. Parmak nabız oksimetresi olası OHS taramasında klinisyenler için yol gösterici olabilir. OHS'de hipoksemiye (PO_2 <70 mmHg), hiperkapni(PCO_2 >45 mmHg) eşlik eder. Arter kan gazında asidoza bağlı bikarbonat (HCO_3) düzeyinde yükselme sıktır. Bazı çalışmalarda OHS tanımına serum HCO_3 seviyelerinin dahil edilmesi önerilmiştir. Mokhlesi ve arkadaşları ilk olarak, 27 mEq / L'lik venöz serum HCO_3 eşiğinin, OHS tanısında kullanılabileceğini ve 27 mEq / L'nin altındaki bir serum HCO_3 düzeyinin %97 negatif prediktif değere

sahip olduğunu gösterdi(26). Bu değerin arteryel kan gazı örneği ile de desteklenmesi gerekir. Yine Macavei ve arkadaşları, uyku merkezine sevk edilen hastalardan hesaplanan HCO_3 >27 mEq / L değerinin, OHS tanısı için % 85 duyarlılık ve %89 özgüllük gösterdiğini saptamıştır(27).

Polisomnografi

OHS tanısında polisomnografi önemli bir yere sahiptir. Polisomnografide en belirgin bulgu uzun süreli desatürasyonlardır. CO_2 seviyesinde uyku sırasında anlamlı yükselme olması, oksijen satürasyonunun (SpO_2) beş dakikadan daha uzun süre % 90'nın altında seyretmesi veya hastanın toplam uyku süresinin % 30'undan fazlasını SpO_2 <90 olacak şekilde geçirmesi OHS tanısı için anlamlıdır. Gündüz hiperkapni olmadan sadece uyku ilişkili hipoventilasyon bulguları varsa OHS ekarte edilir. OHS hastalarında hipoventilasyona bağlı belirgin noktürnal hipoksemi görülmektedir (28).

KOMORBİDİTELER

OHS hastalarında metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar en sık görülen komorbiditelerdir ve genellikle OHS'nin tanısından önce teşhis edilir. OHS'li hastalarda hipertansiyon prevalansı %55-88 arasında değişmektedir(22). Pulmoner hipertansiyon, OHS'li hastaların yaklaşık yarısında görülür ve kronik hipoventilasyon ile doğrudan bağlantılıdır(30). Kessler ve arkadaşları, 34 OHS hastasından oluşan bir kohortta pulmoner hipertansiyon prevalansının %58 olduğunu saptadılar (30). Benzer şekilde; Berg ve arkadaşları, 20 OHS hastasını obez hastalarla eşleştirip karşılaştırdığı çalışmada OHS hastalarının kor pulmonale ve konjestif kalp yetmezliği tanılarını alma olasılığının dokuz kat daha yüksek olduğunu gösterdiler (5).

Önemli komorbiditelerin yanında, OHS'li hastalarda mortalite de artmıştır. Gözlemsel bir çalışmada, tedavi edilmeyen OHS hastalarında 1,5-2 yılda %24'lük tüm nedenlere bağlı ölüm oranı bildirilmiştir(31). Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastaları içeren iki gözlemsel çalışma 1 yıllık mortaliteyi %18 (hastaların % 55'ine PAP tedavisi verilmiş) ve 3 yıllık mortaliteyi % 31,3 (PAP tedavi oranı bilinmiyor) olarak saptamıştır (32,33).

TEDAVİ

Amaç

1. $PaCO_2$ değerini normale döndürmek böylece asit baz dengesini düzeltmek

2. Alveoler ventilasyonu ve V/Q oranını düzeltmek, eşlik eden OSAS'ı tedavi etmek, böylece kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyonu önlemek

3. Gündüz uyku halini düzeltmek, böylece yaşam kalitesini arttırmak

Tedavi Yöntemleri

1. PAP tedavisi

2. PAP dışı tedaviler (kilo kontrolü, rehabilitasyon)

PAP Tedavisi

İki şekilde yapılır.

• Sürekli pozitif havayolu basınç tedavisi (CPAP)

• Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi (NIV)

o Basınç destekli mod (BPAP; S mod, ST mod, T mod)

o Volüm Destekli mod (VCPPV)

o AVAPS mod (Hibrid mod)

OHS hastalarında solunum yetmezliği gelişmişse, PAP tedavisine başlamak gerekir. Ancak bilinç bulanıklığı, hemodinamik instabilite, sekresyonların atılamaması, solunum dışı organ yetmezliği, havayolunun korunamaması, maske intoleransı, psikomotor problemler, yüz cerrahisi/ travması ya da yüz deformitesi varlığında PAP tedavisi kontrendikedir.

PAP tedavisi ile yeterli tidal volüm sağlanır, akciğer volümleri arttırılır, mikroatelektazik akciğer alanları düzelir. Sonuç olarak $PaCO_2$ düşer, PaO_2 yükselir, akciğer volümlerinin artışıyla birlikte CO_2'e ventilatuar yanıt artar (34).

Pickwick çalışmasında, OHS ve eşlik eden şiddetli OSAS varlığında iki aylık PAP (CPAP/NIV) tedavisi ile gündüz $PaCO_2$, arteriyel HCO_3, uyku hali ve polisomnografi ölçümleri konusunda CPAP ve NIV tedavilerinin benzer oranda iyileşme sağladığı gösterildi. Ayrıca NIV tedavisi ile FVC, FEV1 ve altı dakikalık yürüme mesafesi gibi solunum fonksiyon parametrelerinde de önemli iyileşmeler saptandı (2).

HOWARD ve arkadaşları çalışmalarında, gündüz hiperkapnisinin düzelmesi konusunda CPAP tedavisinde NIV tedavisine oranla tedavi etkinliğinde belirgin bir gecikme gözlemlediler ve CPAP'ın uzun vadeli sonuçlarının daha önemli olacağını vurguladılar(35). NIV / CPAP tedavilerinin karşılaştırıldığı 36 OHS hastası ile yapılan bir çalışmada, üç aylık tedaviden sonra her iki tedavi yöntemi ile gündüz $PaCO_2$ değeri ve gündüz uykululuk bakımından benzer iyileşme olduğu gösterildi. CPAP ve NIV tedavisinin hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi açısından da anlamlı bir fark yoktu. Hastane kaynak kullanımı (hastane ve yoğun bakım ünitesine kabul ve acil servis başvurusu), kardiyovasküler olaylar ve PAP tedavisine uyum açısından sonuçlar her iki tedavi için benzerdi (36). Berg

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iki yıl tedavi verilen (NIV veya CPAP) 20 OHS hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tedaviden önceki beş yıla kıyasla hastane kaynak kullanımında önemli bir azalma olduğu saptanmış (37).

Gözlemsel çalışmalar, NIV tedavisi ile 5 yıllık mortaliteyi %5-32 arasında göstermiştir. Ayrıca, tedavi öncesi döneme kıyasla NIV tedavisinden sonra hastanede kalış süresinde belirgin azalma saptandı (38,39). Masa ve arkadaşlarının çalışmasında, PAP ile tedavi edilen hastalarda en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler kaynaklı (CPAP için %56, NIV için %54) olduğu saptandı. Bu sonuçlar, her iki tedavinin de solunum nedenlerine bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığını, ancak kardiyovasküler sonuçlar üzerinde daha az etkiye sahip olduğunu göstermektedir (40).

PAP Dışı Tedaviler

OHS'nin patofizyolojisinin temelini oluşturan temel süreç, solunum sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı obezitedir. Bu nedenle, kilo yönetimi stratejilerinin OHS'li hastaların bakımına dahil edilmesi önemlidir.

Bariatrik cerrahi, uzun dönem etkililik verileri ile şiddetli obeziteyi yönetmek için uygun maliyetli bir yöntemdir. Özellikle bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybına sekonder olarak solunum yetmezliğinde anlamlı bir düzelme olması OHS açısından önemlidir. Tedavi edilmemiş OHS hastalarında cerrahi operasyonlar yüksek risklidir, ancak PAP tedavisi başarılı bir şekilde kullanıldığında, bu risklerin azaldığı görülmektedir(41).

OHS tedavisinde; teofilin, protriptilin, progesteron, asetazolamid gibi farmakolojik ajanlar da kullanılabilmektedir ancak bu tedavilerden anlamlı sonuç elde edilememiştir. OHS'de hipnotikler, opiyatlar ve alkol hipoventilasyonu arttırabileceğinden kullanılmamalıdır (42).

OHS'deki yüksek kardiyovasküler ve metabolik yükü daha da azaltmak için, evde PAP tedavisi ile birlikte yaşam tarzı müdahaleleri ve rehabilitasyon programlarını birleştiren multimodal terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

OHS'nin Akut-Kronik Alevlenmelerinin Yönetimi

Obezite ile ilişkili dekompanse hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar için acil servise başvurudan sonraki bir saat içinde PAP tedavisine erişim sağlanmalıdır. PAP tedavisi ilk 24 saat boyunca tolere edilebildiği kadar uygulanmalıdır. Bu hastalarda ilk seçenek CPAP olmalı, CPAP başarısızlığı veya akut-kronik hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatmaya devam edilmesi durumunda, BPAP tedavisine geçilmelidir. BPAP tedavisine başladıktan sonra hastalar takiplerde arter kan gazı ile kontrol edilmelidir. Eğer hastalarda nefes darlığı, sabah baş ağrısı, kan gazı değerlerinde düzelme olmaması gibi alveolar hipoventi-

lasyon bulguları devam ediyorsa tedavinin değiştirilmesi gerekebilir. Gerekirse polisomnografi tekrarı yapılmalı, BPAP tedavisine yanıt alınamıyorsa AVAPS tedavisine geçilmelidir. Tedaviye rağmen hipoksemi devam ediyorsa oksijen tedavisi mutlaka eklenmelidir. Klinisyen PAP tedavisine başladıktan sonra bu hastaları yakından takip etmelidir (27).

SONUÇ

OHS bir dışlama tanısıdır, OHS şüphesi olan hastalar altta yatan obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları, nöropatik ve miyopatik durumlar gibi diğer olası hipoventilasyon nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Erken teşhis ve tedaviye başlamak OHS'nin olumsuz etkilerini önlemek açısından önemlidir. Herhangi bir nedenle hastaneye yatan obez hastalarda, tanı konulmamış kronik solunum yetmezliği oranları yüksek olduğundan bu hasta grubunun sistematik olarak değerlendirilmesi gerekir.

PAP tedavisi OHS'ye bağlı komorbiditeleri iyileştirebilir böylece hastanede kalış süresini azaltabilir. OHS hastalarında CPAP ve NIV tedavileri benzer etkinliğe sahip gibi görünmekle birlikte; CPAP tedavisi daha az maliyetli olduğundan, ilk seçenek tedavi CPAP olabilir, ancak vaka bazında değerlendirmek daha doğru olur. PAP tedavisi başlanan hastalar klinisyen tarafından düzenli olarak takip edilmeli, takipler sırasında cihaz, maske uyumu ve semptom sorgulaması mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1-Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med 2005;118:948-956.

2- Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick Study. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 86–95.

3-Hollier CA, Maxwell LJ, Harmer AR, et al. Validity of arterialised-venous PCO2, pH and bicarbonate in obesity hypoventilation syndrome. Respir Physiol Neurobiol 2013; 188: 165–171.

4-Ekim N. Göğüs Hastalıklarında Sendromlar. 1. Baskı.Ankara: ERK Yayıncılık, 2000: 177-98.

5-Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health care resources in obesity-hypoventilation syndrome. Chest 2001; 120: 377-83.

6-Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Differences in obesity prevalence by demographic characteristics and urbanization level among adults in the United States, 2013–2016. JAMA 2018; 319: 2419–2429.

7-Kaw R, Hernandez AV, Walker E, et al. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta analysis of cohort studies. Chest 2009; 136: 787–796.

8-Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: epidemiology and diagnosis. Sleep Med Clin 2014; 9: 341–347.

9-Harada Y, Chihara Y, Azuma M, et al. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. Respirology 2014; 19: 1233–1240.

10-Palm A, Midgren B, Janson C, et al. Gender differences in patients starting long-term home mechanical ventilation due to obesity hypoventilation syndrome. Respir Med 2016; 110: 73–78.

11-Sugerman HJ, Fairman RP, Baron PL, et al. Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. Chest 1986;90(1):81–6.

12-Domı´nguez-Cherit G, Gonzalez R, Borunda D, et al. Anesthesia for morbidly obese patients. World J Surg 1998;22(9):969–73.

13-Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesityassociated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med 2004;116(1):1–7.

14-Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the “malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU. J Intensive Care Med 2012; 28(2):124–30.

15-Pepin JL, Timsit JF, Tamisier R, et al. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. Lancet Respir Med 2016; 4: 407–418.

16-Koeing SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci 2001;321:249-279.

17-Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effect of obesity on respiratory resistance. Chest 1993;103:1470 1476.

18-Koeing SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci 2001;321:249-279.

19-Zavorsky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. Obes Rev 2008; 9: 326–339.

20-Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. Eur Respir J 1996;9(4):787–94.

21-Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. Public Health 2007; 121: 492–496.

22-Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. Thorax 2016; 71: 899–906.

23-Jokic R, Zintel T, Sridhar G, et al. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. Thorax 2000; 55: 940-5.

24-Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15015.

25-Jokic R, Zintel T, Sridhar G, et al. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. Thorax 2000; 55: 940-5.

26-Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al.Obesity hypoventilation syndrome: prevalence andpredictors in patients with obstructive sleep apnea.Sleep Breath 2006;11(2):117–24.

27-Pérez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. Respiration 2008; 75:34.

28-Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-artreviev. Respir Care 2010;55:1347-1362.

29-Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnia obese under domiciliary noninvasive ventilation. PLoS One 2013; 8: e52006

30-Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilations syndrome. Respirology 2012; 17: 1269–1274.

31-Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. Chest 2001; 120: 369–376.

32-Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med 2004; 116: 1–7.

33-Marik PE, Chen C. The clinical characteristics and hospital and post-hospital survival of patients with the obesity hypoventilation syndrome: analysis of a large cohort. Obes Sci Pract 2016; 2: 40–47.

34-Berger KI, Ayappa I, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation. Chest 2001;120:1231-1238.

35-Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomized controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. Thorax 2017; 72: 437–444.

36-Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. Thorax 2008; 63: 395–401.

37-Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. Chest 2001; 120: 377–383.

38-Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnia obese under domiciliary noninvasive ventilation. PLoS One 2013; 8: e52006.

39-Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martin S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. Long-term outcome and prognostic factors. Arch Bronconeumol 2015; 51: 61–68.

40-Masa JF, Mohleksi B, Benítez I, et alLong-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. . Lancet 2019; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32978-7.

41-Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. N Engl J Med 2017; 377: 1143–1155.43-Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, et al. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after electivesurgery: analysis of the nationwide inpatient sample. Chest 2013; 144: 903–914

42-Masa JF, Celli BR, Riesca JA. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with non-invasive mechanical ventilation. Chest 2001; 119: 1102-7.

Bölüm 62

MAKSİLLOFASİYAL TRAVMA HASTALARINDA ACİL HAVAYOLU YÖNETİMİ

Esra YÜCE[1]

1 *DDS, MSc, PhD, Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi, Istanbul, Türkiye

GİRİŞ

Geçmişteki fasiyal travma tedavi protokolleri, daha çok kapalı redüksiyon tekniklerine ve minimal erişimle tel fiksasyonu kullanılarak anatomik redüksiyona dayanmakta iken, zaman içerisinde maksillofasiyal travmanın mevcut yönetimi, sistematik değişikliğe uğrayarak, genel travma bakımı, İleri Travma Yaşam Desteği (İTYD), hasta nakli ve hastane öncesi bakım ve travma merkezlerinin belirlenmesi ile çok daha gelmiştir.[1] Çene-yüz travması olan hastalarda hemoroji ve ödemin eşlik ettiği yabancı cisim kaynaklı ya da maksiller, mandibular, glossal, laringeal ve/veya trakeal yaralanmaya bağlı havayolu obstrüksiyonları görülebilmektedir. Bu hastalarda havayolu yönetimi, yaralanma biçimleri nedeniyle oldukça komplike hale gelebilmektedir.[2]

Travma hastalarının değerlendirilmesinde kontrol altına alınması gereken ilk sistem havayoludur. Bu sebeple karşılaşılan ilk zorluk, yeterli ve etkili solunum ve /veya ventilasyon için havayolunun güvence altına alınmasıdır. Çene-yüz travması olan hastalarda havayolu sağlanmasının planlanması sırasında, travmanın doğası ve hava yolları üzerindeki etkisi, maske ventilasyonu veya endotrakeal entübasyondaki potansiyel zorluklar, olası servikal spinal travma, dolu mide nedeni ile regürgitasyon ve pulmoner aspirasyon riski ve havayolu anatomisini görmeyi engelleyen ve dolaşım bozukluğuna neden olabilecek önemli kanamaların değerlendirilmesi gerekirken; öte yandan oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemlerin türü ve operasyon sonunda maksilla-mandibular fiksasyon (MMF) yapılacak ise için oral boşluğun müdahaleye olanak tanıyacak şekilde boş olması gerektiği de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.[3] Travma yönetimi esnasında en sık yapılan hatalardan biri, havayolunun güvence altına alınmakta geç kalınmasıdır. Maksillofasiyal travma tanılı hastanın durumu hızla kötüleşebilir ve bu sebeple mevcut koşullar altında havayolunu güvence altına almak için en uygun yönteme karar vermek ve ardından uygulamak için gereken süre genellikle kısadır[4]. Bu yüzden müdahale yapacak kişi maksillofasiyal travmalı hastanın havayolu yönetiminin çeşitli aşamaları ve her aşamanın bu hastaların kapsamlı ve güvenli operasyonel tedavisine nasıl katkıda bulunduğu hususunda bilgi sahibi olmakla yükümlüdür.[1]

1. TRAVMA HASTALARINDA HAVAYOLU YÖNETİMİ

Yaşamı tehdit eden yaralanmalara maruz kalan hastaların yönetimi için oluşturulmuş İTYD önerilerine göre, servikal omurga immobilizasyonu ile havayolu bakımı birinci önceliktir.[5] Travma hastalarında havayolu kaybı ölümcül olabilir ve nefes alma yeteneğinin kaybından veya dolaşım sorunlarının başlamasından daha hızlı gerçekleşebilir. Bu nedenle, hayat kurtarıcı müdahale gerektiğinde ilk olarak havayolu yönetimiyle başlamalıdır.[5-7] Esasen, travma hastalarının kaybedilmesine katkıda bulunan en yaygın kritik bakım hataları, havayolu ve solunum yönetimi ile ilgili-

dir.[8] Havayolu yönetimi sorunları, "triyaj sürecinin" erken aşamaları veya hastanın resüsitasyonuyla sınırlı değildir. Hastane içi travma hastalarının yaralanmayı takiben önlenebilir morbidite ve mortalitesi, genellikle kritik bakım hatalarından kaynaklanır ve havayolu yönetimi en yaygın olanıdır. Havayolu ihtiyacının belirlenememesi, havayolunun sağlanamaması, havayolu ekipmanının yanlış pozisyonunun tespit edilememesi, havayolunun kaybı, ventilasyon ihtiyacının belirlenememesi ve mide içeriğinin aspirasyonu gibi havayolu kaybının tanımlanamadığı durumlar, travmayı takiben önlenebilir ölümlerin meydana gelmesine yol açabilmektedir.[9] Gruen ve ark., yatan hasta ölümlerine katkıda bulunan hata tiplerini belirlemek için 2594 travma hastasının ölüm nedenlerini araştırdıkları çalışmalarında, yatan hasta ölümlerinin %16'sının entübe edilememe veya havayolunu emniyete alamama veya koruyamamadan kaynaklandığını rapor etmişlerdir.[10]

Şiddetli solunum yetersizliği, şiddetli travmatik beyin hasarı, şiddetli üst solunum yolu yanıkları ve direkt üst solunum yolu travması bulunan hastalarda acil havayolu müdahalesi elzemdir. Ancak boyun yaralanması, spinal kort hasarı, hemorajik şok ve çeşitli seviyelerde bilinç kaybı görülen hastalarda her zaman solunum sıkıntısı açık bir şekilde görülemeyebilir. Bu nedenle havayolu kaybı veya çeşitli komplikasyonların önlenmesi için erken teşhis ve müdahale gereklidir. Havayolu sağlanmasında sistematik yaklaşım önemlidir ve öncelikle havayolunun korunması, sonrasında ise desteklenmesi gerekir. Riskin en aza indirgenmesi için havayolu güvenliğinde sistematik yaklaşım önemlidir ve şu şekilde sıralanabilir;[2,10]

(1) Havayolunun değerlendirilmesi: obstrüksiyonun tanımlanması

(2). Havayolunda hava akımının sağlanması için hastanın pozisyonlandırılması

(3) Balon ya da maskeyle ventilasyon sağlanarak havayolu desteğinin temin edilmesi

(4) Endotrakeal entubasyon

(5) Alternatif havayolu bağlantılarının sağlanması

(6) Entübasyonun mümkün olmadığı durumlarda havayolunun değerlendirilmesi

(7) Obstrüksiyon, solunum yetmezliği ve havayolu yetmezliğinin tanımlanması

2. MAKSİLLOFASİYAL TRAVMA VE HAVAYOLU YARALANMALARI

Maksillofasiyal travmalı hastanın güvenli ve optimal havayolu yönetimi, travmanın doğasının değerlendirilmesini gerektirir.[11] Özellikle acil

tedavi gerektiren birçok çene-yüz yaralanmasında aşırı kanama ve akut üst havayolu obstrüksiyonu meydana geldiği görülmektedir. Havayolu obstrüksiyonunun erken tespiti ancak şüphe indeksinin yüksek tutulması, titiz bir fizik muayene ve hastanın yakından gözlemlenmesi ile sağlanabilir ve böylelikle gelecekteki komplikasyonların önlenmesinde zaman yönetimini etkin kılar.[1,2] Hutchison ve ark., havayolunu olumsuz etkileyebilecek maksillofasiyal travma ile ilişkili altı özel durum rapor etmişlerdir;[3]

(1) Maksilla kırığının, kafa tabanının eğimli düzlemine paralel olarak postero-inferior yönde deplasmanı, nazofaringeal havayolunu bloke edebilir.

(2) Anterior bölgede mandibulanın çift taraflı kırılması, mandibular simfiz bölgesinin ve dilin inferior ve posterior yönde deplasmanına ve sırtüstü yatan hastada orofarinksi bloke etmesine neden olabilir.

(3) Kırık veya eksfoliye olmuş dişler, kemik fragmanları, kusmuk, kan ve sekresyonların yanı sıra protez dişler, debris ve şarapnel gibi yabancı cisimler, orofarenks ve larenks boyunca herhangi bir yerde havayolunu tıkayabilir.

(4) Açık yaralardaki farklı damarlardan kaynaklı kanamalar veya burundaki kompleks ve zengin anastomozlar ihtiva eden damarsal ağlardan kaynaklanan şiddetli burun kanaması da havayolu tıkanıklığına katkıda bulunabilir.

(5) Baş ve boyun travması sonucu oluşan yumuşak dokudaki ödem, gecikmiş havayolu tıkanıklığına neden olabilir.

(6) Larinks ve trakea travması epiglot, aritenoid kıkırdaklar ve ses telleri gibi yapılarda şişlik ve deplasmana neden olarak servikal havayolu tıkanıklığı riskini artırabilir.

3. HAVAYOLUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanın pozisyonlandırılmasının ardından yapılan havayolu muayenesi neredeyse içgüdüsel bir yaklaşımdır. Geleneksel bak-dinle-hisset yaklaşımı genellikle havayolu ve solunum yetmezliğinin tanımlanmasında etkilidir. Solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda retraksiyon, hırıltılı solunum, hızlı nefes döngüleri gibi nefes düzensizlikleri açıkça izlenebilmektedir. Sorulara net şekilde cevap verebilen hastalara acil havayolu müdahalesi gerekmeyebilir. Ancak ajitasyon ve anksiyetenin hipoksinin belirtisi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple, travma yaşayan hastalarda, sorulara net cevap verilmesine rağmen hava geçişinin kalitesi mutlaka kontrol edilmelidir. Tespit edilecek üfürüm, hırıltılı solunum ve solunum yetmezliği havayolundaki problemin habercisidir.[5]

Havayolunun değerlendirilmesinde ilk olarak orofarenks, sekresyon, fasiyal kırıklar, dental harabiyet, laringeal krepitus ve servikal spina-

da deplasman ya da hassasiyetin belirlenmesi oldukça önemlidir.[11] Kafa travması yaşayan hastaların yaklaşık %1-6`sında, aynı zamanda servikal spinal hasarı olduğu belirtilmektedir.[12,13] Bu nedenle tüm künt travmatik yaralanmalarda, aksi kanıtlanana dek servikal spinal hasarın olduğu kabul edilmelidir. Ancak genel olarak, intoksikasyon, servikal posterior-orta hatta hassasiyet ve yaygın yaralanmanın görülmediği ve nörolojik devamlılığın tespit edildiği, havayolu sorunu olan travmalı hastalarda radyolojik bulgu olmaksızın servikal spina hasarı dışlanabilmektedir.[11]

Maksillofasiyal travması olan bir hastanın havayolu değerlendirmesi, olabildiğince kapsamlı ve hızlı yapılmalıdır. Ekip çalışmasını yürütecek olan cerrahlar, anestezistler ve travma uzmanları, travmanın tüm ayrıntılarına aşina olmalıdır. Havayolu yönetiminde en iyi yaklaşımı seçmek için hastanın havayolu desteğine ihtiyacı değerlendirilirken, aynı zamanda potansiyel entübasyon güçlükleri de değerlendirilmelidir. En acil durumlarda dahi, maksillofasiyal travmalı hastalarda genel olarak aşağıdaki sorulara cevap aranması doğru havayolu açma yönteminin seçilmesini hızlandırmaya destek olacaktır;[9,14-20]

(1) Hastanın bilinci açık mı? Evet ise, sedatiflerin veya analjeziklerin tedbirsiz kullanımının ardından havayolu kaybedilebileceğinden ötürü bu tür ilaçların kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

(2) Hasta spontan nefes alıyor mu? Evet ise, preoksijenasyon zorunludur. Havayolu yönetiminin en iyi koşullarda, en iyi ekipmanla ve en deneyimli personel tarafından yapılması hastanın transfer edilmesine değin geçen zamanın değerlendirilmesi anlamına gelir. Deneyimsiz veya uzman olmayan kişiler tarafından gerçekleştirilen başarısız endotrakeal girişimler, hastanın durumunda hızlı bir kötüleşmeye neden olabilir. Zor havayolu yönetimi için Amerikan Anesteziyologlar Derneği'nin (ASA) Uygulama Kılavuzuna göre, zor endotrakeal entübasyonu olması beklenen hastalarda spontan solunum korunmalıdır.

(3) Hasta hipoksemik mi? Preoksijenasyon mümkün ve hastanın oksijenlenmesini iyileştirmede etkili ise, o zaman bir yüz maskesi ile yapılmalıdır. Preoksijenasyon mümkün değilse, yeteneklerine ve ekipmanına göre o anda müdahale eden sağlık görevlileri tarafından havalandırma sağlanacaktır.

(4) Yaralanmanın boyutu, detayları ve anatomisi nedir? Yüzün kemik yapıları dahil mi? Büyük yaralanma vakalarında, yumuşak dokularla sınırlı yaralanmalar, maskeli ventilasyonu mümkün kılabilirken, majör yaralanmalarda maske ventilasyonu imkansız olabilir.

(5) Zor entübasyon veya ventilasyona zemin hazırlayabilecek faktörlerin hızlı ve kolay belirlenmesi için LEMON (Look–Evaluate 3-3-2–Mallampati–Obstruction–Neck) değerlendirmesi kullanılabilir. Bu değer-

lendirmenin bileşenleri şu şekildedir: kısa boyun gibi zor havayolu belirteçlerini tespit etmek için ekstraoral muayene yapılmalıdır. Ağız açıklığı ve tiromental mesafe, Mallampati sınıfı, üst hava yolunun stridorla fark edilebilen tıkanıklığı ve boyun hareketliliği değerlendirilmelidir. Bileşenlerden biri veya daha fazlasının degrade olması halinde, havayolu kontrolünde zorluk olması beklenir.[21,22]

(6) Ağız açıklığı sınırlaması var mı? Evet ise, ağrı ağız açıklığını sınırlamış mıdır yahut analjezi sonrası ağız daha geniş açılabilir mi? Bu soruların cevapları, diğer faktörlerin yanı sıra, temporomandibular eklem (TME) hasarının klinik veya radyolojik kanıtlarının olup olmadığına da bağlıdır. Ağız açıklığının sınırlandırılmasına TME yaralanması neden oluyorsa, sedasyon ağzın açılmasını iyileştirmez ve hatta senaryoyu daha da kötüleştirebilir.

(7) Obezite gibi zor endotrakeal entübasyon için ek prediktör var mı? Acil servis hastalarında C-omurga hareketsizliği, havayolunda kan veya kusmuk, havayolu ödemi, yüz veya boyun yaralanması ve obezite zor endotrakeal entübasyonun prediktörleri olarak tanımlanabilir.

(8) Yaklaşan maksillofasiyal cerrahinin gereksinimleri nelerdir? Ameliyatı gerçekleştirmek için ağız boşluğunun herhangi bir tıbbi cihazdan tamamen arındırılması gerekiyor mu?

4. HAVAYOLU AÇMA MANEVRALARI

Havayolunun değerlendirilmesi ve havayolu girişimi ihtiyacının belirlenmesinin ardından müdahale eden kişi hızla akciğerlere hava akışının sağlanması için yapacağı bir seri manevrayı belirlemelidir. Ağız içi mutlaka değerlendirilmeli ve obstrüksiyon yaratabilecek hareketli ağız içi protezler çıkarılmalıdır.[9] Hastanın pozisyonlandırılması, hava akışının sağlanmasında önemlidir. Çene ucunun yukarıya kaldırılması ve başın geriye doğru eğimlendirilmesi, hipofarenksin açılmasını ve havayolunun genişletilmesini sağlar. Müdahale eden kişi başın arka kısmını kaudale doğru rotasyon yaptırırken, mandibulayı kavrayarak yukarıya doğru kaldırıp yükseltmelidir. Bu manevra servikal spinal hasar ihtimalinin ortadan kalktığı hastalar için kullanılır. Servikal spinal immobilizasyonun gerçekleştirildiği kişilerde müdahale eden kişi, her iki elini mandibula angulusunun arkasına yerleştirmeli ve çeneyi öne doğru hareket ettirmelidir.[21,22.] Bu basit manevralar ekipman gerektirmez; fakat hasta uygun olarak pozisyonlandırıldıktan sonra havayolu müdahalesi için gerekli ekipmana kolay ulaşılabilir olmalıdır.

Tüm travma hastalarında olduğu gibi, maksillofasiyal travmalı hastaların da "dolu mide" olduğu varsayılmalıdır. Bunun sebebi, travma meydana geldiğinde sindirimin durmasıdır. Bu tür hastalarda sıklıkla üst solunum yolundan kaynaklı kanamaların meydana gelmesi ile kan yutularak

midede birikir. Bu sebeple regürgitasyon ve aspirasyon riski yüksektir.[9] Çene yükseltme manevrası sonrası orofarinks ve nazofarinksin aspirasyonu ile kan, kusmuk ve sekresyonlar uzaklaştırılmalıdır. Hava akışının sağlanabilmesi için ağız içerisindeki hareketli protezler ile birlikte (Magill) forceps yardımıyla orofarengial bölgedeki yabancı cisimler çıkarılmalıdır.[23]

5. NON INVAZIV HAVAYOLU AÇMA YÖNTEMLERİ

5.1. TEMEL HAVAYOLU ARAÇLARI

Havayolu açma manevraları ve etkili aspirasyona rağmen, havayolunun açılamadığı hastalarda entübasyon gereklidir. Entübasyon öncesi oral ya da nazal airway kullanımı, üst havayolunu açık tutmaya yarar. Genellikle bu cihazlar travmatize hastalarda entübasyona hazırlık amaçlı kullanılmaktadır. Uygun pozisyonda yerleştirilen aygıtlar geçici bir havayolu sağlamasına destek olurken, nihai bir çözüm değildir.[24]

Orofaringeal airway; dili öne doğru çekecek şekilde dizayn edilmiştir. Böylece eğimli distal parçasının ucu, dil kökünün arkasına yerleşerek dilin posterior hareketini engeller ve havayolu obstruksiyonunu önler. Boyutu, labial komissuradan angulus mandibulaya kadar olan mesafe ile belirlenir. Orofaringeal airway, maksillofasiyal travmaya eşlik eden trismus vakalarında endotrekeal tüpün ısırılmasını engeller. Bilinci açık yahut yüzeyel genel anestezi altında olan hastalarda, laringeal refleksler aktif olabilir ve orofaringeal airway yerleştirilmesi sırasında laringospazm gelişebilir. Bu sebeple orofaringeal airway yerleştirilmesi esnasında, bir dil basacağı yardımı yardımı ile dilin deprese edilmesi kolaylık sağlayabilir. Benzer şekilde orofaringeal airway, hastalarda öğürme refleksine ve dolayısıyla kusmaya neden olabilmektedir. Bu sebeple orofaringeal airway, öğürme refleksi olan hastalarda kullanılmamalıdır.[21,24]

Bir diğer seçenek olan nazofaringeal airway kullanımında, nostril-tragus arası mesafenin ölçümü, airway boyutunun belirlenmesinde kullanılabilir. Yüzeyel anestezi altında nazofaringeal airway kullanımı hasta tarafından daha iyi tolere edilebilir iken; yeleştirilmesi sırasında geniş olan nazal pasajın seçimine özen gösterilmeli ve airway lubrikant kullanılarak tamamen yerleşinceye kadar ilerletilmelidir. Nazal airway, orta yüz travmalarında kırık parçaların kranium içi dislokasyonuna neden olabileceği için kontrendikedir.[25,26]

5.2. BALON VALF-MASKE VENTİLASYONU

Havayolu açma manevraları, aspirasyon ve airway teknikleri ventilasyon ve oksijenasyonu geliştirmekte başarısız olduysa, balon-valf-maske ventilasyon (Şekil 1), entübasyon için bir sonraki aşamayı oluşturmaktadır.[27] Başarılı bir performans için öncesinde uygun yerleştirme, iyi teknik

ve minimum 2 kişiye ihtiyaç vardır. Bir kişi çeneyi öne itme manevrası yaparken maskeyi ağız ve burnunun üzerinde sıkıca tutmalı; diğer kişi ise balonu sıkmalıdır. Başarılı bir ventilasyon için % 92 oksijen saturasyonu sağlanmalı, göğüs hareketleri izlenebilmeli ve maskeden hava kaçışının olmaması sağlanmalıdır.[11,28]

Ancak maksillofasiyal travmalı hastalarda, oral kavite ve/veya orofarenksin anatomisi travma nedeniyle düzensiz olabilir yahut kanama ile bloke olabilir. Bu gibi durumlarda, ventilasyon maskesi yüze düzgün şekilde takılamayacağından, maske ventilasyonu etkili değildir. Ayrıca, yaralı bir havayolu, maskeden akciğerlere etkili hava transferini önleyebilir. Öte yandan balon-valf-maske ventilasyonunda, sıkça gastrik içeriğin aspirasyonu ile karşılaşılmasından dolayı, kullanımı risk barındırmaktadır. Söz konusu gastrik girişin yaşandığı durumlarda, hızlı bir şekilde endotrakeal entübasyona geçilmesi oldukça önemlidir.[29]

5.3. ALTERNATİF (SUPRAGLOTTiK) HAVAYOLU ARAÇLARI

Supraglottik havayolu aygıtları (SHA), vokal kodları geçmeyen ve travma hastalarında havayolu yönetimi için orofarinkse kör olarak yerleştirilen havayolu araçlarıdır. Zor havayolu yönetiminde kolaylıkla havayolunun temin edilebilmesi ve minimum deneyimli kişiler tarafından sorunsuzca uygulanabilir olması nedeniyle önemli aygıtlardır.[30-32] Bununla birlikte, SHA'lar kesin bir havayolu sağlamaz ve transfer sürecinde hastanın hareketi ile yer değiştirebilmektedir. Ek olarak, fasiyal travmaya maruz kalan hastaların ağız içerisinde genellikle minimal boşluk olması, supraglottik havayolu aygıtlarının kullanımını zorlaştırır ve bazı durumlarda bu cihazların kullanımını kısıtlar. Bu nedenle, özellikle oral kavite boş iken maksillofasiyal cerrahi gerektiren travma hastalarında, kullanılabilecek nihai bir havayolu aracı değildir. Bununla birlikte, savaş yaralılarında ve diğer birçok travma hastasında tekrar tekrar kanıtlandığı üzere, SHA, kesin havayolu elde edilene kadar bir hastayı ventile etmek için ideal bir kurtarma cihazıdır.[33-35] Kesin cerrahi uygulanacağı zaman, SHA yerine bir endotrakeal tüp (ETT) kullanılabilir veya alternatif olarak trakeostomiye geçilebilir.[36]

5.3.1.Laringeal Maske Airway

Endotrakeal entübasyon işleminden önce kullanılabilen supraglottik havayolu aygıtlarından ilki, laringeal maske airway, trakeal giriş noktasında seal oluşturacak şekilde etrafında şişirilebilen kaf bulunan eğimli bir tüpten oluşmaktadır (Şekil 2). Kaf sönük halde ağızın gerisinde dil kıvrımı takip edilerek yerleştirilir. Tüpün üst kısmına lubrikant yayılarak aygıt tek seferde yerleştirilir ve kaf ortalama 20-30 mililitre hava dolacak şekilde şişirilir.[21] Son olarak tüp, güvenlik için hastanın yüzüne bantlanır. Üst solunum yolu travması ya da santral havayolu obstrüksiyonu yaşayan

hastalarda kullanılmamaktadır. Birçok hastada başarıyla kullanılan laringeal maskeye airway uygun yerleştirildiğinde düşük aspirasyon riskine sahiptir.[24,37,38]

5.3.2.Özofageal Obturator Airway

Glottisin üzerinde balonun şişirilmesi prensibi ile çalışan bir diğer supraglottik aygıt, özofageal obturator airway, genellikle acil departmanında ya da endotrakeal entübasyon konusunda eğitimli olmayan hastane öncesi acil sağlık hizmeti sunan personel tarafından kullanır. Çift lümenli olan bu tüp, özofagus girişinde sonlanmaktadır. Airway lümeninde ventilasyon, hava akışının 8 küçük delik bulunan tüpten, trakeaya geçmesi ile sağlanır. Trakeaya ilaç uygulamasının yapılamaması, deliklerinin mukus ile tıkanması ve bronşiyal atılımın sağlanamaması bu aygıtın dezavantajıdır. Diğer aygıtların mevcut olduğu durumlarda nadir kullanılan bir aygıttır.[24,38]

5.3.3. Özofageal Trakeal Kombitüp

Özofageal-trakeal kombitüp (ÖTK),çift lümenli, tekrar kullanıma uygun, orofarinkse kör olarak yerleştirilen bir havayolu aracıdır. Maksillofasiyal travması olan hastalarda, ÖTK kullanımı üst havayolunda ek hasara neden olabilir. Dahası, ÖTK'nın yerleştirilmesi, özofagus laserasyonu ve perforasyonu, dil ödemi, vokal kord yaralanması, trakeal yaralanma, aspirasyon pnömonisi ve pnömomediastinum gibi üst havayolu ve sindirim sisteminde ciddi hasara neden olabildiği bildirilmiştir.[39]

6. İLERİ HAVAYOLU YÖNETİMİ

Airway manevraları ya da oksijen desteği verilmesine rağmen yeterli oksijenasyon ya da ventilasyonun sağlanamadığı, solunum sıkıntısı yaşayan ya da havayolunun korunamadığı hastalarda endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Acil durumlarda doğrudan trakeal entübasyon kontrendikasyonu yoktur ancak dikkat edilmesi gereken tek nokta servikal spinal immobilizasyonun yapılıp yapılmadığı yapıldıysa hangi yönde yapıldığıdır.

Endotrakeal entübasyon, travma hastalarında havayolunu güvence altına almak için altın standart prosedürdür. Pulmoner aspirasyon riskini ve olası bir servikal spinal hasarı önlemek için hızlı ardışık entübasyon ve manuel inline stabilizasyon manevrası ile oral yolla gerçekleştirilir.[5] Havayolunu aspirasyondan koruması, ventilasyon ve oksijenizasyonu kolaylaştırması, doğrudan trakeadan aspirasyona olanak sağlaması, resusitatif ilaçlara alternatif oluşturması, ventilasyon sırasında gastrik dolmayı önlemesi ve ödem yada basıya karşı havayolunun güvence altına alınması gibi birçok yönden avantaj sağlamaktadır. Ancak, maksillofasiyal travma hastalarında, endotrakeal entübasyonun çoğunlukla zor olması muhtemeldir.

Entübasyonun gerçekleştirilmesindeki zorluk, esas olarak vokal kodların geleneksel direkt laringoskop kullanarak görüntülenmesindeki zorluktan kaynaklanmaktadır. Kan, sekresyonlar, yumuşak doku, diş ve kemik parçaları, orofaringeal boşluğu doldurarak, ses tellerinin iyi bir şekilde görülmesini engelleyebilir.[2,9]

6.1. HIZLI ARDIŞIK ENTÜBASYON

Acil durumlarda havayolu kontrolü sağlanmasında, hızlı ardışık entübasyon tekniği en başırılı yöntem olarak gösterilmektedir. Eğer maske ventilasyonu, sosyal fizyognomi zorlukları nedeniyle yetersiz ise, entübasyonun başarısız olma ihtimali de göz önünde bulundurularak hastanın ventilasyonu için diğer seçenekler dikkatlice gözden geçirilmelidir. Alternatif olarak, cerrahi yöntem tercih edilebilir. Birçok travma hastası daimi bir havayoluna ihtiyaç duyduğu için hızlı ardışık entübasyon tekniği en başarılı ve güvenli metoddur. Hızlı ardışık entübasyon tekniği; hazırlık , preoksijenasyon, premedikasyon ve indüksiyon, basınç (krikoid), paralitik, yerleştirme ve entübasyon sonrası bakım olmak üzere temelde 7 aşamadan oluşur.[21]

6.1.1. Hazırlık

Tüm zorlu havayolu yönetimi durumlarında olduğu gibi, tüm operasyonel ekip önceden bilgilendirilerek, hasta, endotrakeal entübasyonu gerçekleştirilmek üzere en iyi ekipman ve koşulların mevcut olduğu acil servis yahut ameliyathanelere olabildiğince çabuk transfer edilmelidir. Hastanın transfer edileceği lokasyon, yayınlanmış kılavuzlarda yer alan zor havayolu ekipman listesine göre, çeşitli tip ve boyutlardaki laringoskoplar, video laringoskoplar, fiber optik cihazlar ve krikotiroidotomi için cerrahi cihazlar dahil olmak üzere mevcut tüm havayolu yönetim araçlarıyla donatılmalıdır. Ayrıca yüksek akışlı aspirasyon ünitesi, yüksek basınçlı kan transfüzörleri ve resüsitasyon ekipmanları hazır bulundurulmalıdır. Hasta geldiğinde travma ekibi toplanmış, oda hazırlanmış ve tüm ekipmanların fonksiyonu kontrol edilmiş olmalıdır.[40]

6.1.2. Preoksijenasyon

Hızlı ardışık entübasyon ile havayolu yönetimi sürecindeki ilk eylem, hipoksemik duruma kadar zaman aralığını uzatabilen preoksijenasyondur. Akciğerlerin etkili preoksijenasyonu, apne sırasında temel oksijen deposu olan fonksiyonel rezidüel kapasitedeki oksijen içeriğini arttırır. Tehlikeli hipoksemi düzeylerinin başlamasından önce havayolu kontrolünü sağlama süresi kritik olduğundan, preoksijenasyon çok önemlidir ve mümkün olduğunca yeniden solmayan bir maske kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Hastanın 3-5 dakika %100 oksijen ile preoksijenasyonu akciğerlerdeki nitrojenin, oksijen ile yer değiştirmesini ve hastanın yüksek oksijen saturasyonuna ulaşmasını sağlar. Böylece hasta uzun süreli ve zorlu entübasyon

sürecine karşı hazır hale gelir. Bazı hastalarda, maksillofasiyal travmanın durumuna bağlı olarak preoksijenasyon mümkün değildir. Hastanın kendi kendine yeterli ventilasyon ya da oksijenasyon yapamadığı durumlarda, hipokseminin önüne geçmek için balon-valf-maske tekniği kullanılır.[41,42]

6.1.3.Premedikasyon ve Indüksiyon

Acil durumlarda premedikasyon her zaman mümkün olmayabilir. Söz konusu bilinci kapalı, apneik hastalar, çok nâdir indüksiyona, medikasyona ya da paralitik ajanlara ihtiyaç duyarlar. Birçok travma hastasında havayolu kontrolü ihtiyacının karşılanması premedikasyondan daha yararlıdır.[41,43]

A-Premedikasyon Ajanları

Atropin; 5 yaşın üzerindeki pediyatrik hastalarda bradikardi ve asistol durumlarında kullanılmalıdır. Çocuklar için dozaj 0. 0 2 mg/kg I.V.`dir. 0.5-1.0mg bradikardisi olan yetişkinlere verilebilir.

Lidokain; Baş yaralanması olan hastalarda intrakraniyal basıncı azaltmak için kullanılır. Dozu çocuklar ve yetişkinler için 1.5mg\kg`dır.

Fentanil; Hemodinamik nonreaktif narkotik bir ajan olan fentanil, direk laringoskopi sırasında baş yaralanması olan hastaların intrakraniyal basıncı ve ağrının azaltılması amacıyla kullanılır. Dozu 2-8mEq/kg I.V.`dir.[43]

B-Indüksiyon Ajanları

Premedikasyon tamamlandıktan sonra induksiyon ajanları seçilmeli ve uygulanmalıdır.

Propofol; sıklıkla yoğun bakım ünitesi ve ameliyathanelerde kullanılan hipnotik bir ajandır. Belirgin şekilde hipotansiyona neden olurken, ASA III- V sınıflamasında olan, 50 yaş üzeri ve taban arteriyal basıncın 70 mmHg oldu hastalarda kullanılır. Hemorajik şok hastalarında uygun bir indüksiyon ajanı olmamasına rağmen, kafa travması olan hastalarda sıklıkla kullanılır. Sedasyon altındaki kafa travması bulunan hastalarda arzu edilen etkiyi yaratır, intrakraniyal basıncı dürür, kısa süreli etkilidir (5 -10 dakika), antiepileptik etkisi bulunur. Kullanılan doz 1 -2mg/kg I.V.`dir.[41,44]

Etomidat; havayolu kontrolü ihtiyacı olan travmatize hastalarda kullanılan indüksiyon ajan seçeneklerinden biridir. Miyokardiyal kontraktilite üzerinde belirgin etkisi bulunmayan, çok kısa süreli hipnotik bir ajandır. Bu nedenle laringoskopi için gerekli olan düşük kan basıncına sahip hastalarda kullanılacak ideal bir ajandır. Adrenal steroidogenesisi inhibe eder ve adrenal süpresyon riski nedeniyle tekrarlayan dozları kullanılmamalıdır. Kısa süreli etkisinden dolayı sedatif etkisi sıklıkla paralitik etkisinden daha önce kaybolmaktadır; dolayısıyla propofol- midazolam gibi ek sedatif ajanlar eş zamanlı olarak kullanılmalıdır.[21,45]

Midazolam; travma hastalarında sıklıkla uygulanan kısa süreli etkiye sahip bir benzodiazepindir. Etki süresi çeşitliliğinden dolayı, paralitik uygulanmasından en az 2 dakika önce verilmelidir. Küçük bir dozu bile şiddetli hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ve kardiyomyopatisi bulunan yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda kullanılan tipik dozu 0.1mg/kg I.V.`dır.[41,46]

Ketamin; Analjezik, sedatif ve amnestik etkileri nedeniyle benzersiz bir hipnotik ajandır. Propofol ve etomidat ile karşılaştırıldığında çok daha kısa sürede etkisini göstermeye başlar ve kardiyovasküler sistemi stimule eder. Direk santral sinir sistemini stimule ederek, kalp ritmini ve kan basıncını artırır. Bronkospazm ya da hipotansiyonu olan hastalarda mükemmel bir indüksiyon ajanıdır. İntrakranial basıncı düşürmesinden dolayı kafa travması olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. İntrakranial basıncı artmış hastalarda ise, ketamin kullanımı tartışmalıdır. Kar-zarar hesabı yapılarak dikkatli kullanılmalıdır. Bazı araştırmacılar, elektif cerrahi hastalarında ketaminin, sodyum pentotal kullanımına göre çok daha mükemmel entübasyon ortamı sağladığını göstermişlerdir.[21,24,43]

Sodyum tiopental; kısa süreli etkili bir barbitürat ve mükemmel bir alternatif indüksiyon ajanıdır. Hipotansiyona neden olabildiğinden dolayı hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Dozu yetişkinler için 3-5 mg/kg I.V.; çocuklar için 6-8mg/kg`dir.[42]

6.1.4.Krikoid Basınç ve Nazogastrik Tüp

Pulmoner aspirasyon riskinin azaltılmasında geçmişte tek başına yaygın olarak kullanılan Sellick manevrası[48], yıllar içinde, "hızlı ardışık indüksiyon" ile birleştirilerek uygulanmaya devam etmiştir. Özofagusun, krikoid kıkırdak üzerine baskı uygulanarak tıkandığı bir teknik olan Sellick manevrası, entübasyon sırasında çeşitli amaçlara yönelik yapılır:[21]

(1) Balon valv maske ile ventilasyon sırasında uygulanan krikoid basınç özofagusa ve mideye hava geçişini engeller. Non paralitik hastalar aktif olarak kusmaya başladığında basınç artırılmalıdır böylelikle potansiyel özofagial geri kaçış önlenmiş olacaktır.

(2) Sedatif ve paralitik medikasyon sonrasında paralitikler alt özefageal sfinkteri relakse ettiğinden dolayı basıncın uygulanması pasif regürjitasyonu engellemektedir.

Laringoskopi sırasında vokal kordların optimal görüntülenebilmesini sağlayan larenks manipülasyonu için basınç uygulanabilir. BURP (geriye-yukarı-sağa basınç) manevrası glottik açıklıkta oldukça iyi bir görüntü sağlamaktadır. Ancak Sellick manevrası ve hızlı ardışık entübasyon yaygın olarak kullanılmasına rağmen, manevra laringeal görünümün kötüleşmesine neden

olarak endotrakeal entübasyonu önemli ölçüde engelleyebilmektedir.[50,51] Öte yandan, aspirasyonu önlemedeki etkinliğinin kısıtlı olması ve bazı durumlarda özofagusta yırtılmalara neden olabilmesi dezavantajlarıdır. Bu tür riskleri azaltmak için, havayolu yönetimine geçmeden önce mide içeriğinin nazogastrik tüple boşaltılması önerilir. Kafa tabanının olası kırıklarında nispeten kontrendikedir. Bununla birlikte, fasiyal yaralanma geçirmiş ancak koopere olmayan ya da intoksikasyon tanısı alan hastalarda, nazogastrik tüpün yerleştirilmesinin kusmayı tetikleyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.[52]

6.1.5.Nöromüsküler Blocking Ajanlar

İndüksiyon ajanlarının uygulamasını takiben kısa süreliğine medikasyonun etki etmesi beklenebilir. Sonrasında ideal entübasyon koşullarının sağlanması için paralitik verilebilir. Kısa süreli etkiye sahip nöromüsküler blocker tercih edilmelidir.

Suksinilkoin; 1mg/kg I.V. dozu 1 dakikadan daha kısa sürede mükemmel entübasyon şartlarını sağlar. Midenin tamamen dolu olması gibi havayolu kontrolünün hızla ihtiyaç duyulduğu durumlarda etki etme hızı sayesinde oldukça yararlı bir ajandır. Potansiyel yan etkileri arasında genetik yatkınlığın olduğu durumlarda malign hipertermi ve akut hiperkalemi bulunmaktadır. Yaralanma gibi akut halde acile getirilen hastalarda duyarlılık az olduğundan dolayı büyük bir başarıyla kullanılabilmektedir. Bu hastalarda 24-48 saat sonrasında süksinilkolin kullanımından kaçınılmalıdır. Paralitik verilmesinin ardından akut ateş ve kassal rijidite görülen hastalarda malign hipertermi riskini artırabilir. Dentrolan uygulaması, agresif soğutma ve destekleyici ajanlar hayat kurtarmada başarılıdır.[24]

Rokuronyum; etkisini hızlı gösteren bir nondepolarizan paralitik olarak hızlı ardışık entübasyonda süksinilkoline alternatif olarak kullanılabilen tek ajandır. 0.8-1.2mg/kg dozu, 1 dakikadan daha kısa sürede mükemmel entübasyon şartlarını sağlamak için yeterlidir.[43]

6.2. LARINGOSKOPI ve ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON

6.2.1. Tüp Seçimi

Entübasyonda ilk olarak düşük basınç ve yüksek kaf volümü kontrol edilir ve potansiyel mukozal nekroza neden olmamak için aşırı şişirilmesinden kaçınılmalıdır (ort. 30mmHg). Birçok yetişkin bayanda 7.0-7.5lik ETT'ye ihtiyaç duyulurken; yetişkin erkek hastalarda ise genellikle 7.5, 8.0, ya da 8.5`lik french ETT'ye ihtiyaç duyulur. İdeal boyutta pediyatrik tüp seçimi yaşa göre yapılır ve ''4+yaş/4'' formülüne göre hesaplanabilmektedir. Aynı zamanda çocuğun 5 parmak genişliği tüp boyutunun seçimi için kullanılabilir. Oral entübasyon sırasında, stilet ETT'ye eklenebilirken; nazal entübasyon da ise kontraendikedir.[21,24]

6.2.2. Konvansiyonel Direk Laringoskopi

Entube edilecek hastalar, baş geriye doğru rotasyon yapacak şekilde pozisyonlandırılırlar. Böylelikle glottik açıklık ekspozisyonu elde edilmiş olur. Servikal spinal hasardan emin olunamıyorsa, immobilizasyon mutlaka yapılmalıdır. Hastanın başı ve boynu immobilize edildikten sonra, servikal kısmın ön yarısı kaldırılarak krikoid basınç uygulanır.[52]

Laringoskop sap ve uç kısmı olmak üzere iki parçaya ayrılır. Uç kısmı düz (miller) ya da eğimli (macintosh) olabilir (Şekil 3). Her ikisinde de ışık kaynağı bulunur, düz olan çocuklarda kullanılırken eğimli olan yetişkin travma hastalarında kullanılır. Laringoskop sol elle tutulmalı; sağ el ile aspirasyon yapılmalıdır. Hasta ağzı açılmalı, eğer varsa protezler çıkartılmalı ve laringoskopun uç kısmı ağzın sağ tarafına yerleştirilmelidir. Eğimli uç valekulaya ilerleyerek yukarı kaldırılır. Böylece vokal kordlar ve trakea ekspoze olur. Düz uç kullanılıyorsa epiglottisin ötesine ilerletilerek yukarı kaldırılır ve vokal kordlar ekspoze edilir. Glottik açıklık iyi izlenemiyorsa daha önce bahsedilen BURP manevrası ile manipüle edilebilir. Tüp vokal kordlara doğru başarıyla yerleştirildikten sonra yetişkin erkeklerde dişlerden ortalama 23 cm, bayanlarda ise 21 cm ilerletilmesi yeterlidir.[24,17]

Doğru pozisyonda olup olmadığının teyit edilmesi için en iyi yöntem vokal kordların arasından tüp geçişinin izlenmesidir. Özofageal entübasyon şüphesinde epigastriuma guruldama sesleri için oskültasyon yapılmalıdır. Eğer özofageal entübasyon mevcutsa, tüp çıkartılmalı ve hasta tekrar entübe edilmelidir. Daha sonra akciğerlere oskültasyon yapılmalı ve solunum sesleri bilateral olarak duyulana kadar ETT pozisyonu retrakte edilerek kontrol edilmelidir. Karbondioksit dedektörü, trakeal pozisyonlandırmanın kontrolü için mükemmel bir yoldur. Karbondioksit ekshalasyonu ile birlikte görülen renk değişimi uygun pozisyonlardırmayı işaret eder. Özofageal entübasyonu takiben alınan ilk birkaç nefes sonrasında meydana gelen renk değişikliklerine sebep olan aşırı gastrik karbondioksit alımına dikkat edilmelidir.[24] Son olarak göğüs radyografisi tüp derinliğinin kontrolü ve pnömotoraks gibi komplikasyonların oluşumunun incelenebilmesi için tercih edilebilir. ETT`nin pozisyonu doğrulandıktan sonra bantlanarak ya da adeziv olmayan trakeostomi bantı ile pozisyonu korunabilir.[17]

6.2.3. Fiberoptik Entübasyon ve Glidescope Video Entübasyon

Başarılı bir endotrakeal entübasyon elde etmek için lokal anestezi altında fiber optik entübasyon yapmak havayolu yönetiminin zor olduğu durumlarda önerilen yöntemlerden biridir. Ancak maksillofasiyal travmalı hastalarda FOB kullanımı her zaman pratik olmayabilir. Hastanın havayolundaki kan, kusmuk ve sekresyonlar fiber optik aletlerle görmeyi engel-

leyebilir ve yaralı bölgelerde etkili lokal anestezi gerçekleştirmek zordur. Dahası, böyle bir yaklaşım için hastanın işbirliği şarttır ve bu işbirliğini travma hastasında elde etmek kolay değildir.[53]

GlideScope video laringoskop gibi video laringoskop, epiglot ve ses tellerinin dolaylı bir görünümünü sağlar. Bir video laringoskopun başarılı bir şekilde kullanılması, travma hastasında kan ve salgılarla engellenen iç havayolunun iyi bir görünümüne dayanır (Şekil 4). Buna göre, bir video laringoskop kullanımı FOB'dan çok daha avantajlı değildir. Bununla birlikte, video laringoskop, dil tabanında yumuşak doku kaynaklı şişlik görülen seçilmiş hastalarda ve normal anatominin bozulmasının epiglotu konumlandırmaya engel olduğu hastalarda yararlı olabilir.[54]

6.2.4. Nazotrakeal Entübasyon

Orotrakeal entübasyon girişiminin iki ya da üç kez denenmesi sonrası cerrahi yaklaşıma geçmeden önce müdahale eden kişi, birkaç alternatifi daha göz önünde bulundurmalıdır. Nazotrakeal giriş, fiberoptik skop ya da gum elastik buji kullanılarak da yapılabilir. Yeterli oksijen saturasyonu alternatif entübasyon teknikleri uygulanarak elde edilebilir. Bu teknik balon maske ventilasyonu ve havayolu yönetiminin zor olduğu travma hastaları dışında nâdir kullanılmaktadır.

Nazotrakeal entübasyon sırasında fiberoptik bronkoskop kullanılması kolaylık sağlamaktadır (Şekil 4). Hasta, geniş olan nazal pasaj seçilerek topikal anestezi ve vazokonstriktör kullanılarak entübasyona hazırlanır. Tüp boyutu orotrakeal tüpten yarım ya da bir boy küçük olacak şekilde seçilir. Bronkoskop ETT'nin içerisinde nostrilden yerleştirilerek nazal pasajdan vokal kortlara doğru ilerletilir. Nazotrakeal tüp olması gerektiği pozisyona ulaştığında kaf şişirilir. Ayrıca fiberoptik bronkoskop ETT'yi takiben ağız içinden trakeaya yerleştirilebilir. Diğer yardımcı aygıtlar trakeal tüp introducer ya da Eschmann stilet ve ışıklı stillettir. Eschmann stilet, direk laringoskopi altından vokal kortlara doğru yerleştirilen uzun ince bir çubuktur ve sonrasında ETT stilet üzerinden olması gerektiği pozisyona kaydırılır. Işıklı stilet fonksiyonları diğerleri ile benzerdir fakat direk laringoskopiye ihtiyaç duyulmaması nedeniyle avantajlıdır. ETT stilet üzerinde yerleştirilir. Distal ucu hokey sopası şeklinde bükülür. Stilet ETT ile birlikte hipofarenkse doğru ilerletilir. Parlak ışık trakeaya doğru ilerletilirken boyun bölgesindeki cildi aydınlatacaktır. Eğer ışık görünmüyorsa özefagus içinde olunduğunu göstermekte olup; trakeaya ikinci bir entübasyon yapılması gereklidir. Larenks ya da gerisinde aydınlanma meydana geldiyse ETT olması gerektiği pozisyona ilerletebilir. Fasial ya da üst havayolu travmalarında ışıklı stilet kullanımı kontrendikedir.[17,52]

6.3. CERRAHI HAVAYOLU YAKLAŞIMI

6.3.1. Krikotiroidotomi

Balon maske ventilasyon ve endotrakeal entübasyon girişimlerin başarısız olması primer endikasyonudur. Krikotiroidotomi hayat kurtaran bir prosedür olup; ventilasyon ve entübasyon yapılamadığında en son seçenektir. Laringeal maske airway cerrahi havayolu girişimi hazırlıkları sırasında geçici olarak oksijenasyon ve ventilasyon için kullanılabilir. Fasiyal şiddetli yanıklar ve şiddetli maksillofasiyal travmalar gibi havayolu girişiminin mümkün olmadığı durumlarda krikotiroidotomi hemen gerçekleştirilmelidir. Orotrakeal entübasyonun başarısız olduğu fakat balon-maske ventilasyonunun hala mümkün olduğu hastalarda cerrahi havayolu girişiminden ziyade fiberoptik yönlendirilmiş entübasyon tercih edilmelidir. 11 yaş altı çocuklar, larenks yaralanması, laringeal- trakeal patolojiler genellikle krikotiroidektomiye kontraendikasyon oluşturur.[46-49]

Krikotiroid membran anterior boyun orta hattında laringeal çıkıntının 1-1.5 parmak genişliği (2-3 milimetre) altında bulunur. Membran genişliği vertikalde 1cm, horizontalde 3 cm`dir. Süperiorda tiroid kıkırdak, inferiorda krikoid kıkırdak ile bağlantılıdır. Membran üzerinde yanlızca cilt subkutanöz doku ve ince fasya tabakası bulunur. Bu nedenle ulaşmak oldukça kolaydır. Vokal kordlar yaklaşık membranın 1-2 cm altında uzanır ve genellikle prosedür esnasında yaralanmaya karşı koruma altındadırlar. Stabil olmayan servikal spina, baş boyun immobilizasyonu yapıldığı sürece kontraendikasyon oluşturmaz. Krikotiroidotomi içi anatomik cerrahi konvansiyonel teknik şu şekildedir:[11,52]

(1) Herhangi servikal travma belirtisi gibi bir engel bulunmadığı durumlarda hastanın başı hiperekstansiyon yaptırılarak boyun bölgesi hazırlanır.

(2)Sol el ile larenks üzerindeki landmarklar tanımlanır ve sağ el ile krikotiroid membran lokasyonu tayin edilir.

(3) Larenks immobilize edilir.

(4) 11 nolu bisturi ile 2-3cm uzunluğunda orta hatta vertikal cilt insizyonu yapılır. Damarlar boynun her iki tarafında, orta hatta 1-2cm mesafede süperfisial olarak uzandığından(anterior jugular ven vs.) vertikal insizyon minimize edilmelidir.

(5) Eğimli bir hemostat ile subkutanöz dokuda künt diseksiyon yapılır.

(6) 11 nolu bisturi ile krikotiroid membranda 1,5cm insizyon yapılır. Trakeaya girildikten sonra membran boyunca hava hareketi hissedilebilir.

(7) 6.0-6.5mm`lik ETT nazikçe trakeaya yerleştirilir. Yerleştirirken hemostat yada trakeal dilatör kullanılabilir. Kaf şişirilir ve doğru pozis-

yonda olup olmadığının kontrolü için göğüste oskültasyon yapılır. Tüp bağlanarak ya da sutur ile sabitlenir.

6.3.2. Trakeostomi

Hızlı ardışık endotrakeal entübasyon ve krikotiroidotomi sık tercih edilen cerrahi yaklaşım olmasıyla birlikte trakeostomi travma hastalarının acil havayolu yönetimi için nadiren kullanılır. Ameliyathanede ya da yoğun bakım ünitesinde yapılması uygundur. Acil trakeostominin en sık karşılaşılan endikasyonu laringeal kırıklardır. Trakeostomi açık ya da perkutan tarzda yapılabilir.

Açık trakeostomi, ikinci trakeal ringin üzerinde horizontal yada vertikal insizyon yapılarak gerçekleştirilir. Yumuşak doku enfeksiyonu ve kanama kontrolü yapılarak gerçekleştirilmelidir. Trakea orta hattı ekspoze edildikten sonra ikinci ve üçüncü trakeal ringler tespit edilir. Haç,T ya da U şeklinde insizyon yapılır. Trakeal kanca ya da hemostat kullanılarak açıklık genişletilir ve trakeostomi tüpü yerleştirilir. Kaf şişirilir doğru pozisyonda olduğu kontrol edilir ve sutur ile sabitlenir.

Perkutan trakeostomi, iğne ile yapılan krikotiroidotomi ile benzer bir tekniktir. Vertikal insizyon sonrası trakeal halkalar hissedilene kadar nazik bir şekilde diseksiyon yapılır. Daha sonra yine trakeaya yerleştirilir ve hava aspirasyonu yapılır. Fiberoptik bronkoskop ile iğnenin bulunduğu yer kontrol edilebilir. Rehber tel iğne ile birlikte yerleştirildikten sonra iğne çıkartılır. Kademeli dilator birkaç kez trakeadan geçirilir. Daha sonra kişiye özel dilator ile birlikte trakeostomi tüpü, telin üzerinden geçirilir. Dilator ve tel çıkartılırak trakeostomi kanülü yerleştirilir ve tüp korumaya alınmış olur.

Her iki tekniğin komplikasyonları arasında kanama, pnömotoraks, yanlış girişe bağlı enfeksiyon, trakeal stenozis ve tüpün sekresyonlar nedeniyle tıkanması bulunur. Çalışmalar perkutan tekiniğin açık tekniğe göre daha kolay ve daha az komplikasyon ihtimalinin olduğunu göstermektedir. [24,52]

6.3.3. Submental Orotrakeal Entübasyon

Submental orotrakeal entübasyon, trakeostomi ihtiyacını ortadan kaldırmak ve oral bölgeye engelsiz erişime izin vermek için geliştirilmiştir. Bu enstübasyon tipi, nazal entübasyonun kontrendike olduğu orta yüz veya burun parçalı kırığı olan hastalarda, oklüzyonun restore edilmesine ihtiyaç duyulan hastalarda ve cerrahi operasyon sona erdiğinde, genel durumu ekstübasyona izin veren hastalarda uygulanmaktadır. Ancak bu tip entübasyon, parçalı mandibula kırığı olan hastalarda kontrendikedir.

Submental orotrakeal entübasyon, kullanım sırasında tüpün bükülmesini önlemek için spiralli tel ile güçlendirilmiş zırhlı ETT'lerinkullanılmasını

gerektirir. Orotrakeal entübasyonu takiben çene ucu ile angulus mandibula arasındaki mesafenin tam ortasında 2 cm'lik insizyon yapılarak ağız tabanı yönünde künt diseksiyon yapılır. Sırasıyla süperfisial fasya, platizma ve derin servikal fasya yoluyla yapılan cerrahi girişim, ağız tabanına ulaşılarak sonlandırılır. Diseksiyonun sonunda tüpün herhangi bir müdahale olmaksızın geçmesi için forseps ile bir tünel oluşturulması sonrasında , tüp nazikçe rotasyonel hareketlerle tünel boyunca ilerletirilir. Bu manevrayı takiben, tüp ventilatore bağlanır ve tüpün pozisyonu sutur yardımıyla sabitlenir. Cerrahi operasyon sonladığında, şayet endike ise, ekstübasyon cilt kesisi yönünden yapılır. Sorasında sırayla MMF serbest bırakılmalı ve tüpün fiksasyon ligatürleri açılarak tüp makineden çıkarılmalıdır. Takiben tüp oral kaviteye geri çekilmeli, anestezi makinesine yeniden bağlanmalıdır. Bu noktada hasta oral bir ETT ile ventile edilir ve her zamanki gibi ekstübasyon gerçekleştirilir. Intraoral ve cilt kesisi entübasyon anında suturize edilerek kapatılır.

Submental endotrakeal entübasyondan kaynaklı kanama, lingual sinirde hasar ve fasiyal sinirin marjinal mandibular dalında hasar, submandibular tükrük bezi kanalında hasar, submental tükrük bezinde hasar, tükrük fistülü ve deri enfeksiyonlarını içeren komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.[55,56]

6.4. ENTÜBASYON KOMPLIKASYONLARI

Havayolu kontrolünden kaynaklı birçok akut ve kronik komplikasyon bulunmasına rağmen yeterli havayolu sağlamanın hayat kurtaran bir manevra olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple, tüm prosedürün uygun olarak yapılmasına dikkat edilmelidir. Oral ya da nazal endotrakeal entübasyon esnasında, mukozal travma, yumuşak doku perforasyonu, temporomandibular eklem dislokasyonu, aritenoid dislokasyonu ve dental travmalar meydana gelebilir. Boynun dikkatsizce hiperekstansiyonu servikal kırıklara neden olarak spinal kord hasarına neden olabilir. Cerrahi airway yerleştirmek kanamaya (genellikle venöz) subglottik stenoza, enfeksiyona ve disfoniye neden olabilir. ETT yerleştirmenin kronik komplikasyonları arasında sinüzit, vokal kord paralizi, larenkste granüloma ve laringotrakeal stenoz bulunur. Bu komplikasyonlar genellikle ortalama 5 ila 10 günlük uzun süreli entübasyon kaynaklıdır. Genellikle, ETT yerleştirilmesini takiben birkaç gün sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar ise hatalı ekstübasyon, bronşiyal entübasyon, ETT` nin obstrüksiyonu, aspirasyonla birlikte kafun rüptüre olmasıdır. Ağız içinde uygunsuz tüp stabilizasyonunun parsiyel dudak nekrozuna yol açabildiği de bildirilmektedir.[24,17,52]

7. MAKSİLLOFASİYAL TRAVMALI HASTANIN CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Maksillofasiyal travmalı hastalarda radyolojik görüntüleme ve nihai maksillofasiyal operasyon, havayolu yönetimi ve tüm yaşamı ve /veya organı

tehdit eden yaralanmalar uygun şekilde yönetilene kadar ertelenebilir. Hasta stabilize edildikten sonra, kemik ve yumuşak doku yaralanmalarına yönelik en uygun tedavi biçiminin kararlaştırılmasında, yaralanma bölgelerini çevreleyen vasküler yapıların tespiti, travmanın türü ve boyutu hakkında ayrıntılı bilgi elde edilebilmesi için, hastanın i.v. kontrast madde ile baş -boyun bölgesi bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına tabi tutulması faydalıdır.[18]

Bazı hastalarda maksillofasiyal cerrahi, diğer yaralanan organlara yapılan cerrahi operasyonlar ile aynı anda yapılmaktadır. Maksillofasiyal travması olan ve özellikle şiddetli kompleks parçalı panfasiyal kırığı olan hastaların opere edilmesi cerrah için oldukça zor hale gelebilir. Optimum çalışma koşullarını kolaylaştırmak ve uygun bir travma öncesi görünüm ve fonksiyon elde etmek için, ameliyat sırasında oklüzyon korunmalı ve kontrol edilmelidir. Genellikle cerrahi operasyon sonunda ağız MMF ile kapatılır. Bu cerrahi gereksinimler, oral ETT'nin kullanılmasını engeller. MMF'nin gerekli olmadığı durumlarda oral tüp kullanımı uygun olabilir. Operasyon sırasında kullanılacak havayolu cihazının seçimi, olası intraoperatif plan değişikliği ve olası postoperatif komplikasyonlar dahil olmak üzere planlanan prosedüre aşina olan cerrah tarafından kararlaştırılmalıdır.[18] Bu noktada amaçlanan cerrahi operasyona uygun havayolu kontrolünün türüne karar verilmesi gerekir (Şekil 5). Bazı hastalar bilinci açık ve spontan solunum kabiliyetini kaybetmeksizin ameliyathaneye gelirler ve maksillofasiyal travmaları yaygın değildir. Nazoendotrakeal entübasyon, orta yüz kırıkları veya kafatası tabanında kırıkları olan hastalarda nispeten kontrendike olsa da, seçilmiş hastalarda nazoendotrakeal entübasyon cerrahi sırasında havayolu kontrolü için kullanılabilir.[57, 58]

Majör travmalı hastalar, genellikle ameliyathaneye daha önce ilk müdahale alanında veya acil serviste yerleştirilmiş ETT, supraglottik airway, krikotiroidotomi veya trakeostomi gibi havayolu kontrol cihazlarından biriyle gelebilmektedir. Ameliyat sırasında havayolu kontrolü için hangi yöntemin kullanılacağına karar verebilmek adına, operasyonun yürütüleceği merkeze yönelik hazırlanmış algoritmaların kullanımı güvenli ve hızlı müdahaleye olanak tanıyacaktır. Travma hastalarında havayolunun güvenliğini sağlamanın ilk yolu olarak uygulanmış trakeostomi veya krikotiroidotomi, cerrahi ve postoperatif iyileşme dönemi için avantaj sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda krikotiroidotomi yapılarak transfer edilen hastalarda, cerrahi öncesinde krikotiroidotominin trakeostomiye dönüştürülmesi önerilmektedir.[59] Hasta ameliyathaneye oral bir ETT ile ulaştıysa ve uzun süreli ventilasyona ihtiyaç duyulacağı tahmin ediliyorsa, oral tüp açık trakeostomi ile değiştirilmelidir. Hasta alt çene kırığı olmadan başvurduğunda nazal entübasyon kontrendikasyonu mevcut ise ve uzun süreli entübasyona ihtiyaç duyulmuyorsa; cerrahi sırasında havayolunu güvence altına almak için submental orotrakeal entübasyonun kullanılması tercih edilebilir.[60-61]

8. MAKSİLLOFASİYAL TRAVMALI HASTANIN POSTOPERATİF YÖNETİMİ

Zor havayolu kategorisindeki hastalar, ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından da yüksek risk altındadır. Ameliyattan sonra müköz membranlarda ödem, yumuşak dokularda şişlik ve havayolunda daralma görülebilmektedir. Bölgede küçük bir kanama bile havayolunun tehlikeye girmesine neden olabilir. Perioperatif dönemde havayolu ile ilişkili komplikasyon risklerini araştıran Peterson ve ark., zor havayolunun yönetimi ile ilişkili sorumluluk modellerini belirlemek için Amerikan Anestezistler Derneği'ne ait veritabanından elde ettikleri verileri analiz ettiklerinde komplikasyonların % 12'sinin ekstübasyonda ve % 5'inin iyileşme sırasında ortaya çıktığını göstermiştir.[62]

Sonuç olarak maksillofasiyal travmalı entübe hastalarda ekstübasyon ödem azalana kadar ertelenmelidir. Ekstübasyon sırasında hasta yakından izlenmeli ve hasta bakımını üstlenenler tekrar entübasyon olasılığına karşı hazırlıklı olmalıdır. Özellikle MMF'li hastalarda mide içeriği aspirasyonu riski nedeniyle bulantı ve kusmayı önlemek önemlidir. Trakeostomi tüpü olan hastalarda, güvenli bir iyileşme sağlamak için hasta uyandırılabilir ve birkaç gün trakeostomi tüpünden spontan nefes alınmasına izin verilebilir.[63]

SONUÇ

Maksillofasiyal travmalı hastaların havayolu yönetimi zordur. ve havayolu yönetimi başlatılmadan önce bir dizi adım planlanmalıdır. Travmanın klinik durumu ve özellikleri, havayolunun güvenliğini sağlamak için yaklaşımı belirler. Travma hastasını yönetmek için yetenekli ve ileri görüşlü personel ile çeşitli gelişmiş havayolu ekipmanı gereklidir. Zor havayolunun spesifik niteliklerinin bilinmesi, zor havayolunu yönetmek için uygun tekniklerde uzmanlık, çeşitli havayolu cihazlarına aşinalık ve başarısız bir havayolunun hemen tanınması optimal hasta bakımı için önemlidir. Çene cerrahı, anestezi uzmanı ve travma uzmanı arasında her uzmanın kendi uzmanlık bilgisiyle katkıda bulunduğu ekip çalışması, daha iyi sonuçlar için elzemdir.

KAYNAKLAR

1. Osborn TM: The Surgical Airway. In Bagher SC, Bell RB, Khan HA editor: Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery. St Louis 2012, Elsevier Science, pp 275-280.

2. Aprahamian C, Thompson BM, Finger WA, Darin JC. (1984). Experimental cervical spine injury model: evaluation of airway management and splinting techniques. Ann Emerg Med 13(8):584-7. doi: 10.1016/s0196-0644(84)80278-4.

3. Hutchison, I., Lawlor, M., & Skinner, D. (1990). ABC of major trauma. Major maxillofacial injuries. *BMJ (Clinical research ed.)*, *301*(6752), 595–599. https://doi.org/10.1136/bmj.301.6752.595.

4. Kunisaki SA, McCabe CJ: Initial evaluation and resuscitation: primary survey and immediate resuscitation In Sheridan RL, editor: The trauma handbook of the Massachusetts General Hospital, Philadelphia, PA, 2004 Lippincott Williams & Wilkins, pp 71-88.

5. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, et al. (2008). Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. J Trauma. 64(6):1638-50. doi: 10.1097/TA.0b013e3181744b03.

6. Walls RM, (1998). Management of the difficult airway in the trauma patient," Emergency Medicine Clinics of North America, vol. 16, no. 1, pp. 45–61. doi: 10.1016/S0733-8627(05)70348-5

7. Langeron O, Birenbaum A, Amour J. (2009). Airway management in trauma. Minerva Anestesiol. May;75(5):307-11.

8. Garcia A.(2006). Critical care issues in the early management of severe trauma. Surg Clin North Am. Dec;86(6):1359-87. doi: 10.1016/j.suc.2006.07.004.

9. Barak M, Bahouth H, Leiser Y, El-Naaj IA.(2015). Airway management of the patient with maxillofacial trauma: Review of the literature and suggested clinical approach. Biomed Res Int. 2015:724032. doi: 10.1155/2015/724032.

10. Bonnie RJ, Fulco CE, Liverman CT: Magnitude and costs. In Bonnie RJ, Fulco CE, Liverman CT, editors: Reducing the burden of injury, advancing prevention and treatment. Washington, DC, National Academy Press, pp 41-59.

11. Ferneini EM, Bennett JD: Airway and anesthetic management for the traumatized patient In Fonseca RJ, editor: Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd ed St. Louis, Missouri, 2018 Elsevier Science, pp 9-17.

12. Bayless P, Ray VG. (1989). Incidence of cervical spine injuries in association with blunt head trauma. Am J Emerg Med Mar;7(2):139-42. doi: 10.1016/0735-6757(89)90125-3.

13. Beirne JC, Butler PE, Brady FA. (1995) Cervical spine injuries in patients with facial fractures: a 1-year prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg. Feb;24(1 Pt 1):26-9. doi: 10.1016/s0901-5027(05)80852-5.

14. Tuckett JW, Lynham A, Lee GA, Perry M, Harrington U. (2014). Maxillofacial trauma in the emergency department: a review. Surgeon. Apr;12(2):106-14. doi: 10.1016/j.surge.2013.07.001.

15. Phero JC, Rosenberg MB, Giovannitti JA Jr. (2013). Adult airway evaluation in oral surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. Aug;25(3):385-99, vi. doi: 10.1016/j.coms.2013.04.005.

16. Peralta R, Hurford WE. (2000). Airway trauma. Int Anesthesiol Clin. Summer;38(3):111-27. doi: 10.1097/00004311-200007000-00008.

17. J. L. Apfelbaum, CA, Hagberg, RA, Caplan Connis RT, Nickinovich DG, HAgberg CA, et al. (2013). American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology. Feb;118(2):251-70. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827773b2.

18. Robertson CG, Doucet JC. (2013). Helping anesthesiologists understand facial fractures. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. Nov;25(4):561-72. doi: 10.1016/j.coms.2013.07.005.

19. Mayglothling J, Duane TM, Gibbs M, McCunn M, Legome E, et al. (2012). Eastern Association for the Surgery of Trauma. Emergency tracheal intubation immediately following traumatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg. Nov;73(5 Suppl 4):S333-40. doi: 10.1097/TA.0b013e31827018a5.

20. Gaither JB, Spaite DW, Stolz U, Ennis J, Mosier J, Sakles JJ. (2014). Prevalence of difficult airway predictors in cases of failed prehospital endotracheal intubation. J Emerg Med. Sep;47(3):294-300. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.04.021.

21. Muscat PC: Emergency Airway Management in the Traumatized Patient. In Fonseca RJ, Turvey TA, Marciani RD, editors: Oral and maxillofacial surgery, 2nd edition, St. Louis, Missiouri, 2008, Elsevier Science, pp 25-34.

22. Seyfer AE. (1997) Initial Management of Maxillofacial Injuries: American College of Surgeons Committee on trauma. Chicago https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/trauma/publications/maxillo.ashx (Accessed 20.09.2020)

23. Danne PD, Hunter MH, MacKillp ADF: Airway Control. In Moore EE, Feliciano DV, Mattox KL, editors: Trauma, ed 5, New York, 2004, McGraw-Hill, pp 177-198.

24. Scully RJ et al: Emergency Airway Management in the Traumatized Patient. In Fonseca Rj, Walker RV, Betts NJ, et al, editors: Oral and Maxillofacial Trauma, 3rd edition, St. Louis, Missouri, 2004, Elsevier Science, pp 135-174.

25. Reed MJ, Dunn MJ, McKeown DW. (2005). Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? Emerg Med J. Feb;22(2):99-102. doi: 10.1136/emj.2003.008771.

26. Reed MJ, Rennie LM, Dunn MJ, Gray AJ, Robertson CE, et al. (2004) Is the 'LEMON' method an easily applied emergency airway assessment tool? Eur J Emerg Med. Jun;11(3):154-7. doi: 10.1097/01.mej.0000127645.46457.b9.

27. Bosson N, Gordon PE,: Bag-Valve-Mask Ventilation Technique (2020) (https://emedicine.medscape.com/article/80184-technique)

28. Fonseca RJ, Allen S, Awad MK, Fonseca M: Initial assessment and intensive care of the trauma patient: In Fonseca RJ, Walker RV, Barber HH, Powers MP, Frost DE, editor: Oral and Maxillofacial Trauma 4th ed St. Louis, Missouri, 2012, Elsevier Science, pp 48-71.

29. American Heart Association:2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Adjuncts for airway control and ventilation. Circulation 112:24-IV51-IV57., doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166556.

30. Schalk R, Byhahn C, Fausel F, Egner A, Oberndörfer D, et al. (20109. Out-of-hospital airway management by paramedics and emergency physicians using laryngeal tubes. Resuscitation. Mar;81(3):323-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.11.007.

31. Ruetzler K, Roessler B, Potura L, Priemayr A, Robak O, et al. (2011). Performance and skill retention of intubation by paramedics using seven different airway devices--a manikin study. Resuscitation. May;82(5):593-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.008.

32. Goliasch G, Ruetzler A, Fischer H, Frass M, Sessler DI, Ruetzler K. (2013). Evaluation of advanced airway management in absolutely inexperienced hands: a randomized manikin trial. Eur J Emerg Med. Oct;20(5):310-4. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328358455e.

33. Grier G, Bredmose P, Davies G, Lockey D. (2009). Introduction and use of the ProSeal laryngeal mask airway as a rescue device in a pre-hospital trauma anaesthesia algorithm. Resuscitation. Jan;80(1):138-41. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.013.

34. Adams BD, Cuniowski PA, Muck A, De Lorenzo RA. (2008). Registry of emergency airways arriving at combat hospitals. J Trauma. Jun;64(6):1548-54. doi: 10.1097/TA.0b013e3181728c41.

35. Mohan R, Iyer R, Thaller S. (2009). Airway management in patients with facial trauma. J Craniofac Surg. Jan;20(1):21-3. doi: 10.1097/SCS.0b013e318190327a.

36. Wong DT, Yang JJ, Mak HY, Jagannathan N. (2012). Use of intubation introducers through a supraglottic airway to facilitate tracheal intubation: a

brief review. Can J Anaesth. Jul;59(7):704-15. doi: 10.1007/s12630-012-9714-8.

37. Benumof JL. (1996). Laryngeal mask airway and the ASA difficult airway algorithm. Anesthesiology. Mar;84(3):686-99. doi: 10.1097/00000542-199603000-00024.

38. American College of Emergency Physicians. (2009). Verification of endotracheal tube placement. Ann Emerg Med.Jul;54(1):141-2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.05.014.

39. Vézina MC, Trépanier CA, Nicole PC, Lessard MR.(2007). Complications associated with the Esophageal-Tracheal Combitube in the pre-hospital setting. Can J Anaesth. Feb;54(2):124-8. doi: 10.1007/BF03022008.

40. Baker PA, Flanagan BT, Greenland KB, Morris R, Owen H, et al. (2011). Equipment to manage a difficult airway during anaesthesia. Anaesth Intensive Care. Jan;39(1):16-34. doi: 10.1177/0310057X1103900104.

41. Reynolds SF, Heffner J. (2005). Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. Chest. Apr;127(4):1397-412. doi: 10.1378/chest.127.4.1397.

42. Toschlog EA, Sagraves SG, Rotondo MF: Airway control. In Feliciano D, Mattox K, Moore E, editors: Trauma, 6th edition, New York, 2007, McGraw-Hill, pp 185-212.

43. Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC. (1986). Sensitivity to propofol in the elderly. Anaesthesia. May;41(5):482-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1986.tb13271.x.

44. Forman SA. (2011). Clinical and molecular pharmacology of etomidate. Anesthesiology. Mar;114(3):695-707. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ff72b5.

45. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. (1984). Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. Anesthesiology. Dec;61(6):652-6. doi: 10.1097/00000542-198412000-00004.

46. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. (1980). Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. Anesth Analg. May;59(5):355-8.

47. ELLICK BA. (1961). Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. Lancet. Aug 19;2(7199):404-6. doi: 10.1016/s0140-6736(61)92485-0.

48. Haslam N, Parker L, Duggan JE. (2005). Effect of cricoid pressure on the view at laryngoscopy. Anaesthesia. Jan;60(1):41-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.04010.x.

49. Ellis DY, Harris T, Zideman D. (2007). Cricoid pressure in emergency department rapid sequence tracheal intubations: a risk-benefit analysis. Ann Emerg Med. Dec;50(6):653-65. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.05.006.

50. Bhatia N, Bhagat H, Sen I. (2014). Cricoid pressure: Where do we stand? J Anaesthesiol Clin Pharmacol. Jan;30(1):3-6. doi: 10.4103/0970-9185.125683.

51. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar R, Misra PP. (2012). Bradycardia and hypotension during laryngoscopy for intubation in maxillofacial trauma. Saudi J Anaesth. Oct-Dec;6(4):436-7. doi: 10.4103/1658-354X.105906.

52. Moreno A, Galcei JC, Powers MP: Emergency airway management in traumatized patient In Fonseca RJ, Walker RV, Barber HH, Powers MP, Frost DE, editor: Oral and Maxillofacial Trauma 4th ed St. Louis, Missouri, 2012, Elsevier Saunders, pp 77-103.

53. Aziz MF, Healy D, Kheterpal S, Fu RF, Dillman D, Brambrink AM. (2011). Routine clinical practice effectiveness of the Glidescope in difficult airway management: an analysis of 2,004 Glidescope intubations, complications, and failures from two institutions. Anesthesiology. Jan;114(1):34-41. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182023eb7.

54. de Toledo GL, Bueno SC, Mesquita RA, Amaral MB. (2013). Complications from submental endotracheal intubation: a prospective study and literature review. Dent Traumatol. Jun;29(3):197-202. doi: 10.1111/edt.12032.

55. Mittal G, Mittal RK, Katyal S, Uppal S, Mittal V. (2014). Airway management in maxillofacial trauma: do we really need tracheostomy/submental intubation. J Clin Diagn Res. Mar;8(3):77-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/7861.4112.

56. Hall CE, Shutt LE. (2003). Nasotracheal intubation for head and neck surgery. Anaesthesia. Mar;58(3):249-56. doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03034.x.

57. Muzzi DA, Losasso TJ, Cucchiara RF. (1991). Complication from a nasopharyngeal airway in a patient with a basilar skull fracture. Anesthesiology. Feb;74(2):366-8. doi: 10.1097/00000542-199102000-00026.

58. Talving P, DuBose J, Inaba K, Demetriades D. (2010). Conversion of emergent cricothyrotomy to tracheotomy in trauma patients. Arch Surg. Jan;145(1):87-91. doi: 10.1001/archsurg.2009.137.

59. Vashishta A, Sharma S, Chugh A, Jain D, Gupta N, Bihani U. (2010). Submental intubation: A useful adjunct in panfacial trauma. Natl J Maxillofac Surg. Jan;1(1):74-7. doi: 10.4103/0975-5950.69159.

60. Schütz P, Hamed HH.(2008). Submental intubation versus tracheostomy in maxillofacial trauma patients. J Oral Maxillofac Surg. Jul;66(7):1404-9. doi: 10.1016/j.joms.2007.12.027.

61. Eisemann B, Eisemann M, Rizvi M, Urata MM, Lypka MA. (2014). Defining the role for submental intubation. J Clin Anesth. May;26(3):238-42. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.09.009.

62. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, Posner KL, Lee LA, et al. (2005). Management of the difficult airway: a closed claims analysis. Anesthesiology. Jul;103(1):33-9. doi: 10.1097/00000542-200507000-00009.

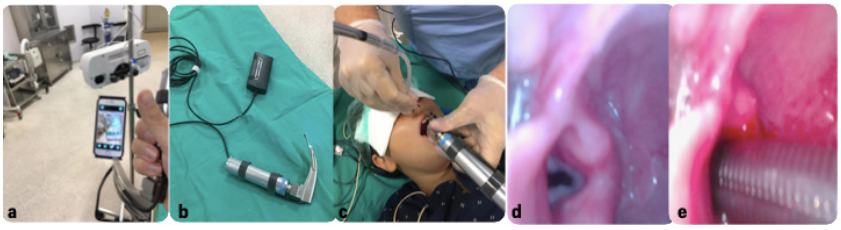
63. Jahromi HE, Gholami M, Rezaei F. (2013). A randomized double-blinded placebo controlled study of four interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting in maxillofacial trauma surgery. J Craniofac Surg. Nov;24(6):e623-7. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a2d896.

ŞEKİLLER

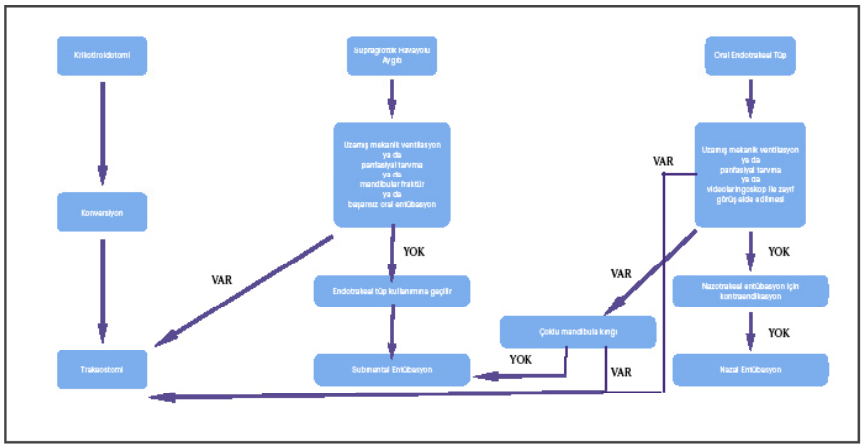
Şekil 1. *Balon -Valf -Maske.*

Şekil 2. *Yetişkin ve pediatrik boy laringeal maske airway.*

Şekil 3. *Laringoskop (macintosch) seti.*



Şekil 4. a,b*Video laringoskopi ekipman seti,* **c.***Nazal entübasyonda video laringoskop kullanımı,* **d.** *Vokal kordların gözlenmesi.* **e.** *Vokal kodların arasından tüpün ilerletilmesi*



Şekil 5. *Maksillofasiyal travma cerrahisi sırasında, havayolunun güvence altına alınması için karar vermeyi destekleyecek algoritma.*

Bölüm 63

POST KARDİYAK ARREST SENDORUMU VE POST-RESÜSİTATİF YOĞUN BAKIM SÜRECİ

H. Dilek DOĞAN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi., Beykent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Dâhiliye Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, E-posta: dilekdogan@beykent.edu.tr. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4929-5412.

GİRİŞ

Kardiyak arrest, kalbin sistol sırasında efektif olarak kasılamaması sonucu kan dolaşımının ani olarak durduğu ve yetersiz serebral kan akımı nedeniyle ani bilinç kaybının eşlik ettiği en ciddi tablodur. Kardiyak arrest her yaş grubunda görülmekle birlikte sıklıkla yetişkinlerde oluşur. Vakaların yaklaşık %70'inde ventriküler fibrilasyon ilk karşılaşılan ritimdir ve hastanede gözlem altında olan hastalarda bile önemli morbidite ve mortalite nedenidir (Kazak ve Ökten, 2007; Uysal, 2010). Aynı zamanda kardiyak arrestlerin monitorizasyonunda ilk ritmin %80'i asistoli ya da nabızsız elektiriksel aktivite olduğu da bilinmektedir (Uslu ve Korkmaz, 2015). Nabızsız Ventriküler Taşikardi (VT) ise bu tabloda görülen diğer aritmidir. Arrest nedeniyle serebral kan akımının yetersiz kalması sonucu saniyeler, içinde hastada bilinçsizlik ve vt/ vf nedeniyle hemodinamik kollaps gelişerek kardiyak aktivite durur. Sonuçta solunum ve dolaşım bulguları ortadan kalkar. Kardiyak arrestti geri döndürebilen kardiyopulmoner resisütasyon (CPR), defibrilasyon, kardiyoversiyon ya da kardiyak pacing gibi önlemler kısa sürede uygulanamazsa hasta ani kardiyak ölüme doğru hızla ilerler Kardiyak arrestte sağ kalımın başarısı, hayati organlara en erken reperfüzyonun sağlanmasına bağlıdır (Kazak ve Ökten, 2007; Uysal, 2010).

Solunum yetersizliği sonucu kalbin durması ve kalp durmasını takiben solunumun durması kardiyopulmoner arrest olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar iki terim birbirinin yerine kullanılsa da kardiyak arrest ile solunum arresti nedenleri birbirinden farklı ya da ortak nedenler olabilir. Kardiyak arrest ve ani ölümde en önemli risk faktörü koroner arter hastalıkları ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü iken solunum arresti risk faktörleri sıklıkla solunum sistemi hastalıklarına bağlı irrevebsible hava yolu tıkanıklıklarıdır (Berg ve ark., 2010; Woods ve ark., 2005).

Kardiyak Arrest nedenleri:

- ❖ Koroner arter hastalıkları
- ❖ Hipertrofik kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopati
- ❖ Doğumsal ya da kazanılmış uzun QT sendromu ve kısa QT sendromu
- ❖ Kardiyak tamponad
- ❖ Brugada sendromu
- ❖ Kawasaki hastalığı
- ❖ Kalp kapağı hastalıkları
- ❖ Tansiyon pnömotoraks

- ❖ Pulmoner tromboz ve koroner tromboz
- ❖ Ciddi aort stenozu
- ❖ Akut pulmoner emboli
- ❖ Hipoksi veya hiperkapni
- ❖ Hipovolemi
- ❖ Hava embolisi
- ❖ Pnömotoraks
- ❖ Boğulmalar
- ❖ Hipotermi
- ❖ Ani hipotansiyon
- ❖ Elektrik ve yıldırım çarpmaları
- ❖ Kan elektrolitlerinde değişiklikler ve metabolik bozukluklar
- ❖ İlaç ve madde intoksikasyonları
- ❖ Asidoz
- ❖ Terminal dönem patolojileri
- ❖ Anestezi ve bazı anestezi yöntemleri (Karadakovan ve Arslan, 2014; Özel ve ark., 2018; Mert ve ark., 2017)

Solunum Arresti nedenleri:

- ❖ Solunum sistemi hastalıkları
- ❖ Solunum yolları obstrüksiyonu
- ❖ İlaç intoksikasyonları
- ❖ Boğulmalar
- ❖ Gaz inhalasyonları
- ❖ Elektrik ya da yıldırım çarpması
- ❖ Toraks yaralanmaları
- ❖ Yabancı cisim aspirasyonu
- ❖ Dilin solunum yolunu tıkaması şeklinde sıralanabilir (Karadakovan ve Arslan, 20014; Özel ve ark., 2018).

Doku hipoksisine ve arreste neden olan faktör ne olursa olsun anaerobik metabolizmalar sonucu gelişen asidoz aritmi riskini tetikler. Akut miyokardiyal hipoksi ve iskemi sırasında ekstraselüler K birikimi gelişir. Miyokarttaki bu durum, iletim hızının düşmesine ve değişmiş refraktör

periyodları sonucu membran depolarizasyonu yoluyla ventriküler fibrilasyona ve dolayısıyla kardiyak arreste neden olur. Erken defibrilasyon vf/vt için en etkin tedavi yöntemidir; zira kaybedilen her 1 dakika sağ kalım oranını %10 azaltmaktadır. (Mackenney ve Soar, 2013; Sandroni ve D'Arrigo, 2014; Uslu ve Korkmaz, 2015).

1. KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON

Hastane dışında gelişen kardiyak arrestlerde eğer CPR ve defibrilasyon ilk 3-5 dk içinde uygulanabilirse sağ kalma oranı %50-70'e kadar ulaşmaktadır. Bu nedenle,

- ❖ Kardiyak arrestin erken belirtilerini bilmek,
- ❖ Hastane dışında ise 112'nin erken aktive edilmesini sağlamak,
- ❖ Temel Yaşam Desteğine erken (CPR) başlamak,
- ❖ Otomatik eksternal defibrilatör (OED) kullanımı ile hızlı defibrilasyon yapmak
- ❖ Erken ve etkili ileri yaşam desteğine (İKYD) hızlı geçişi sağlamak ve
- ❖ Kardiyak resüsitasyon sonrası etkin tedavi ve yakın takip hayati öneme sahiptir şekil 1 (AHA, 2020; Uysal, 2010).

Temel ve İleri Yaşam Desteği yaşam kurtarma zinciri, *yetişkin hastane dışı yaşam zinciri ve yetişkin hastane içi yaşam zinciri* olarak şekil 1'de görüldüğü gibi 6 halka ile açıklanmıştır (American Heart Association AHA, 2020). *Yetişkin hastane dışı yaşam zincirinin* 1. halkası acil ekiplerin aktivasyonunu, 2. ve 3. halkalar erken CPR ve erken defibrilasyon ile ritmin yeniden başlatılmasının (Circulation, Airway, Breathing; CAB) önemini, 4. halka ileri yaşam desteği uygulamaları için hastanın transferini, 5. halka kardiyak arrest sonrası bakımı ve son 6. halka ise iyileşmeyi; özel tedavi ve rehabilitasyon planları ile hastanın bağımsız fiziksel, sosyal ve duygusal durumunun iyileştirilmesini kapsamaktadır şekil 1 (AHA, 2020). Son 2020 yılı klavuzuna göre; *yetişkin hastane içi yaşam zincirinin* 1. halkasında arresti erken tanıma ve önleme, 2. halkası acil müdahale sisteminin aktive edilmesini, 3. ve 4. halkalar erken CPR ve erken defibrilasyon ile ritmin yeniden başlatılmasını, 5. halka kardiyak arrest sonrası bakımı ve 6. halka iyileşme ve rehabilitasyon planları ile bağımsız fiziksel, sosyal ve duygusal durumun iyileştirilmesini ifade etmektedir şekil 1. (AHA, 2020).

Pediatrik hastane dışı yaşam zinciri ve pediatrik hastane içi yaşam zinciri de ilgili 6 halkadan oluşmaktadır (AHA, 2020). *Pediatrik hastane dışı yaşam zincirinin* 1. halkası öncelikle etkin güvenlik önlemlerin

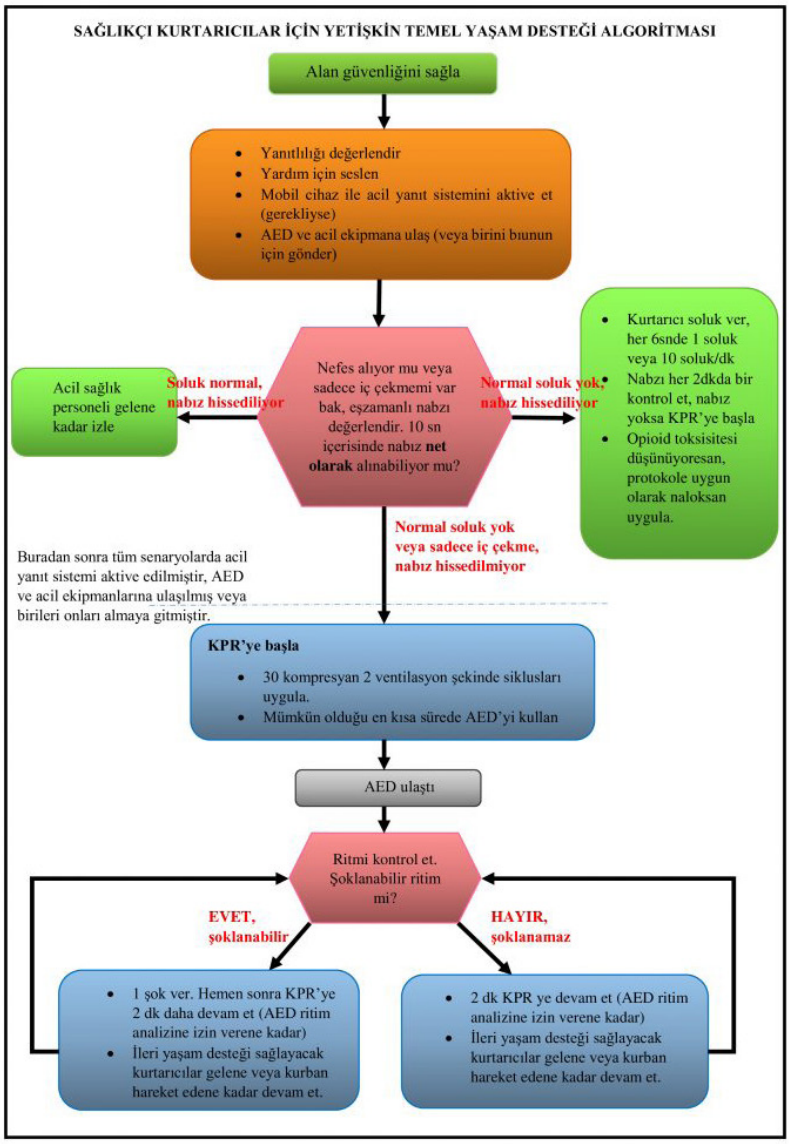
alınmasına işaret etmektedir. Yaşam zincirinin 2. halkası acil birimlerinin aktivasyonunu, 3. halkası yüksek kalitede CPR uygulanmasını, 4. halka ileri yaşam desteği uygulamaları için hastanın transferini, 5. halka kardiyak arrest sonrası bakımı ve 6. halka ise hayatta kalanlar ve aileler için desteğe odaklanan süreci anlatmaktadır şekil 1 (AHA, 2020). *Pediatrik hastane içi yaşam zincirinin* 1. halkası arresti erken tanıma ve arrestten korumayı ifade etmektedir. *Hastane içi yaşam zincirinin* 2. halkasını acil ekibinin aktivasyonunu, 3. 4. halkası yüksek kalitede CPR uygulanması ve erken defibrilasyon ile ileri yaşam desteği uygulamalarını, 5. halka kardiyak arrest sonrası bakımı ve 6. halka iyileşme (recovery), hayatta kalanlar ve aileler için desteğe odaklanan resüsitasyon sonrası süreci ifade etmektedir şekil 1 (AHA, 2020).

Şekil 1. *Yetişkin Ve Pediatrik Hastane İçi Ve Hastane Dışı Yaşam Zinciri (AHA, 2020; ERC European Resusscitation Council, 2015, ILCOR, 2018).*

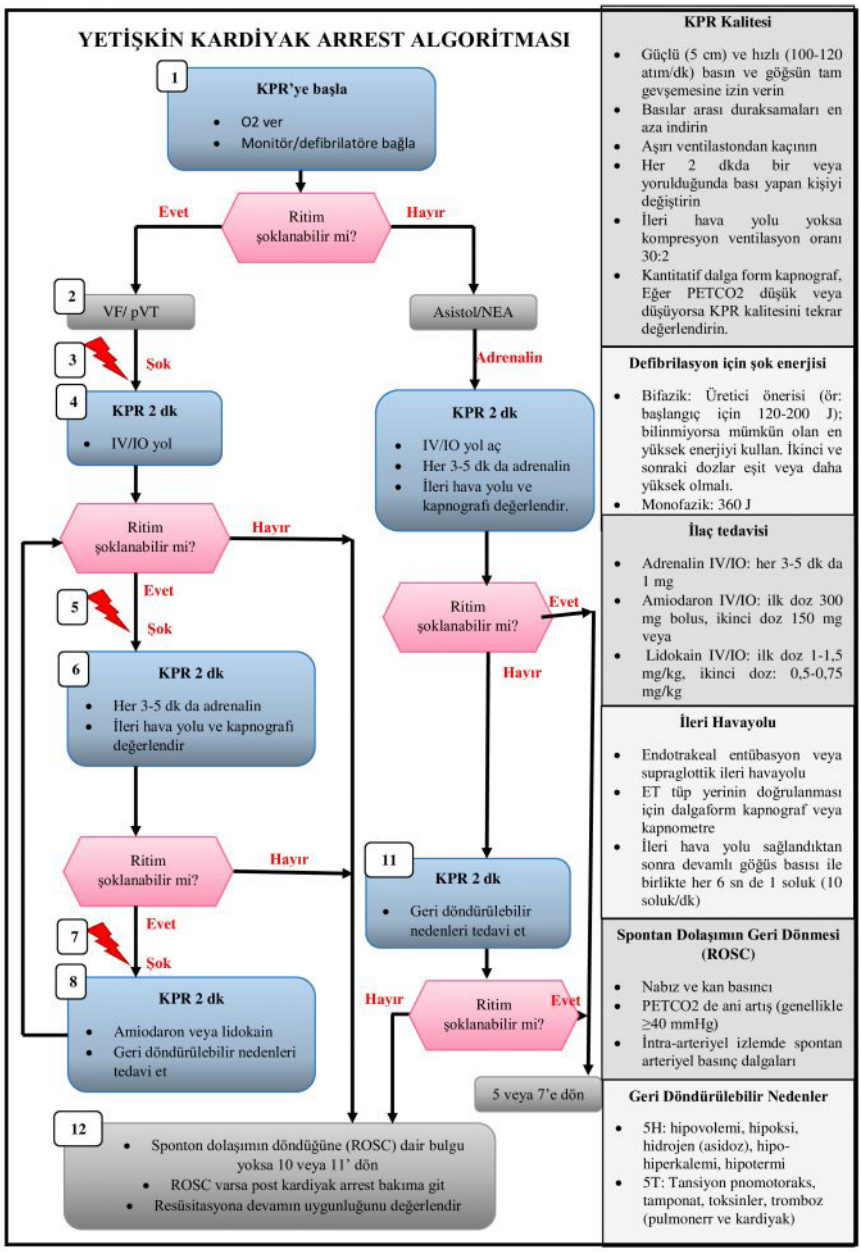
Şekil 2 ‘de yetişkin TYD’nin ilk üç halkası, şekil 3.de yetişkin kardiyak arrest algoritması, şekil 4’de pediatrik TYD ve şekil 5’de periatrik kardiyak arrest algoritması basamak basamak görülmektedir. Zincirdeki 4. halka sağlık personeli tarafından hasta yararına göre olay yeri veya sağlık kuruluşunda yapılacak olan ileri yaşam desteği uygulamalarını içerir; şekil 3 ve şekil 5 (AHA, 2020; ERC, 2015; ILCOR, 2018). Yaşam zincirinin son halkaları olan 5 ve 6. halkalar ise yapılabilecek tüm amaca yönelik tedaviler ile yaşam kalitesini artırmayı sağlayan ve resüsitasyon sonrası hasta ile aileyi kapsayan rehabilitasyon dönemi bakımı açıklar. Resüsitasyon sonrası bu dönemdeki tedaviler; kalp, beyin ve diğer organların fonksiyonlarını korumaya yönelik yapılan birleşik ve karmaşık tedavileri kapsar (Gören ve Bayraktar, 2017; Resuscitation Care Guideline, 2015; Özel ve ark., 2018; Uslu ve Korkmaz, 2015).

Her zincirde geçen süre oldukça değerlidir. Zira ilk 10 dakika içinde sağlanamayan serebral perfüzyon, geri dönüşü olmayan kalıcı beyin hasarına neden olmaktadır. Olay yerinde CPR uygulama imkânı yoksa sadece toraks kompresyonları da resüsitasyon için faydalıdır. Kollapstan sonraki ilk 3-5 dakika içinde uygulanan CPR ve erken defibrilasyon sağ kalımı %49–%75’e kadar yükseltir (Gören ve Bayraktar, 2017; Özel ve ark., 2018; Uslu ve Korkmaz, 2015).

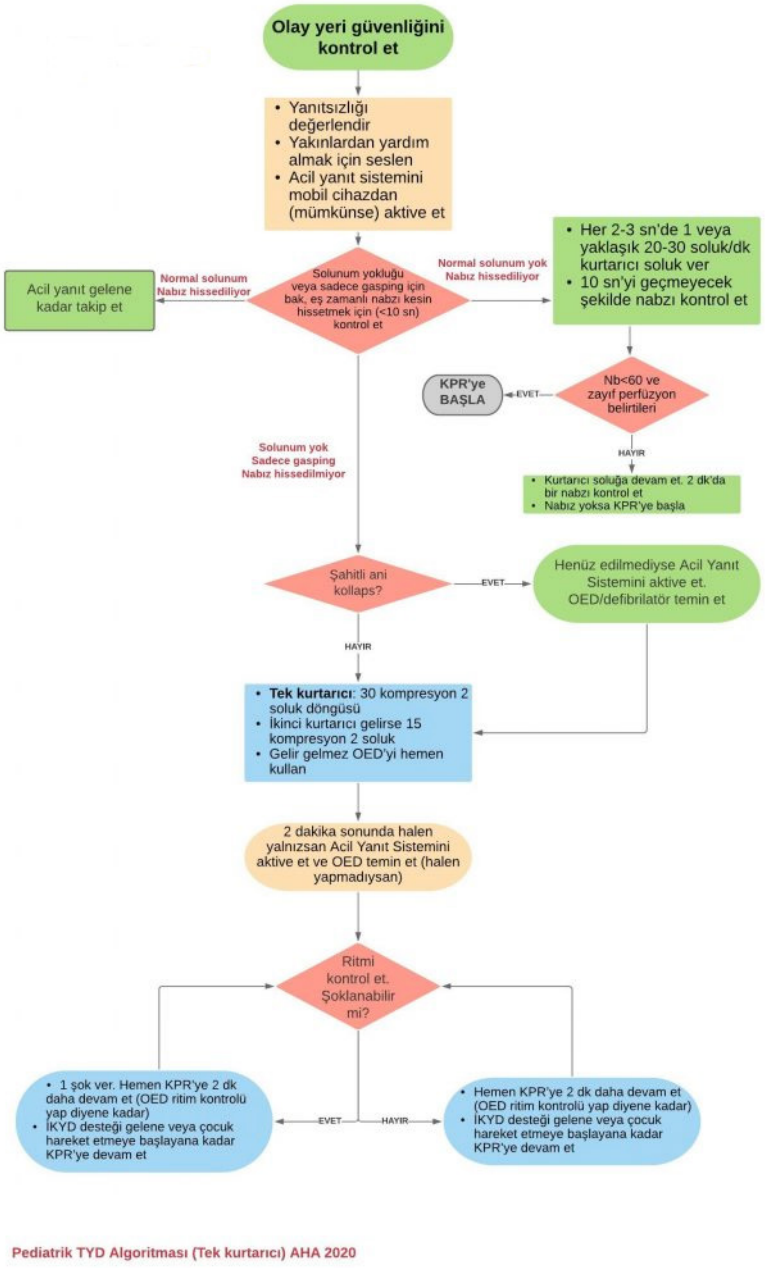
Sebebi ne olursa olsun kardiyak arrestin prognozu iyi değildir. Erken kardiyopulmoner resüsitasyon sağ kalımı artırmakla birlikte hastaların en az dörtte birinde kalıcı beyin hasarı oluşmaktadır. Hastalardaki nörolojik kayıp basit hafıza sorunlarından bitkisel yaşama kadar değişebilir. Arrest sonrası morbidite ve mortalite prognozunu belirleyen majör etken *"post kardiyak arrest sendromu*" adı verilen uzamış iskemi sonucu serebral ve kardiyak fonksiyonların yetersizliğidir. Bu nedenle kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası anoksik iskemik ensefelopati ve koma gelişmektedir. Hastaların CPR sonrası nörolojik geri dönüşleri ve uyanmaları birkaç gün yada günler sürmekte ve çoğunda kognitif bozukluklar kalıcı olmaktadır (Judith, ve ark., 2020; Uslu ve Korkmaz, 2015; Wijdicks ve ark., 2006).



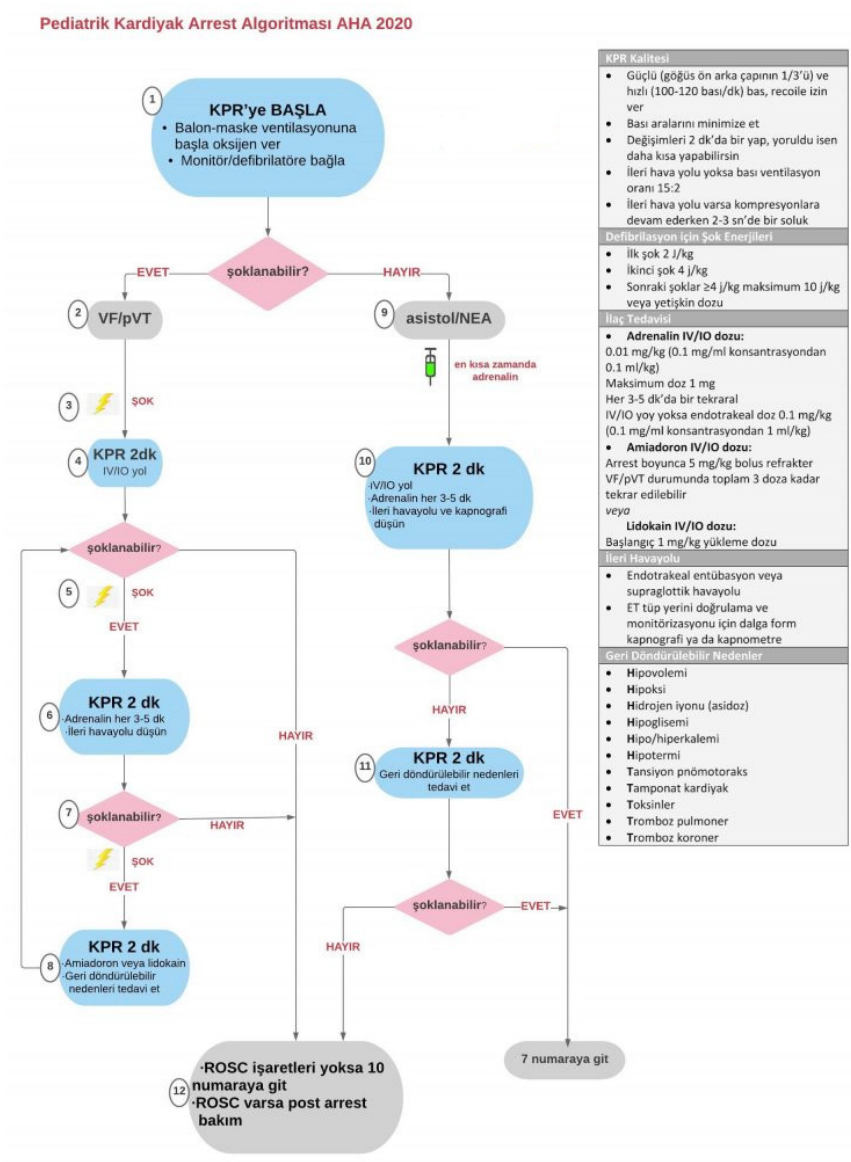
Şekil 2. *Yetişkin Temel Yaşam Desteği (AHA, 2020; ERC European Resusscitation Council, 2015; ILCOR, 2018)*



Şekil 3. *Yetişkin Kardiyak Arrest Algoritması (AHA, 2020; ERC 2015; ILCOR, 2018)*



Şekil 4. *Pediatrik Temel Yaşam Desteği (AHA, 2020; ERC 2015; ILCOR, 2018).*



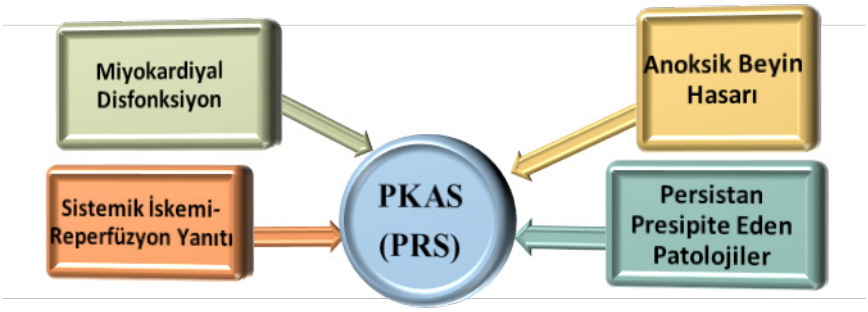
Şekil 5. *Pediatrik Kardiyak Arrest Algoritması (AHA, 2020; ERC 2015; ILCOR,*

2. POST KARDİYAK ARREST SENDROMU

2. 1. Tanımı

Post Kardiyak Arrest Sendromu ilk kez 1972'de Vladimir Negowski tarafından "Post Resüsitasyon Hastalığı, bağımsız nozolojik antite ola-

rak düşünülmesi gereken spesifik bir patofizyolojik durum" olarak ifade edilmiştir (Safar, 1988). Post-Kardiyak Arrest sendromu (PKAS) veya Post Resüsitasyon Sendromu (PRS), kardiyak arrest sonrası anoksik beyin hasarı, miyokard disfonksiyonu, sistemik iskemi-reperfüzyon yanıtı ve inatçı tetikleyen patolojiler (persistan presipite eden patolojiler) içeren karmaşık fizyopatolojik durumları tanımlamaktadır (ERC, 2015; Judith, ve ark., 2020). (şekil 6). Diğer bir tanımla, arrestte gelişen yaygın iskemiden sonra reperfüzyonun kazanılmasıyla birlikte, sistemik inflamatuar yanıt sendromunun bir sonucu olarak görülen ciddi organ hasarı, organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanan süreci ifade eder. Başarı ile uygulanmış bir resüsitasyondan sonra hastada, spontan dolaşımın geri dönmesi post kardiyak arrestte ulaşılacak hedefin henüz ilk basamağını oluşturur. Sendromun ciddiyetini kardiyak arresttin süresi ve nedeni belirler. Kısa süreli yaşanan kardiyak arrestte sendrom hiç görülmeyebilirken, resüsitasyon sonu bakım sürecinde çoklu organ desteği ve ciddi tedaviler gerektirecek kadar kötü ve ilerleyen prognoz da yaşanabilir. Kardiyovasküler yetmezlik ilk 3 gün içinde görülen ölümlerin çoğundan sorumlu iken, nörolojik hasara bağlı ölümlerin daha sonraki günlerde oluştuğu bilinmektedir (AHA, 2020; Judith, ve ark., 2020; ERC, 2015; Nolan ve ark. 2015; Uslu ve Korkmaz, 2015).



Şekil 6. *Post-kardiyak arrest sendromu (PKAS) Post Resüsitasyon Sendromu (PRS)*

(AHA,2020; ERC 2015; Judith, ve ark., 2020).

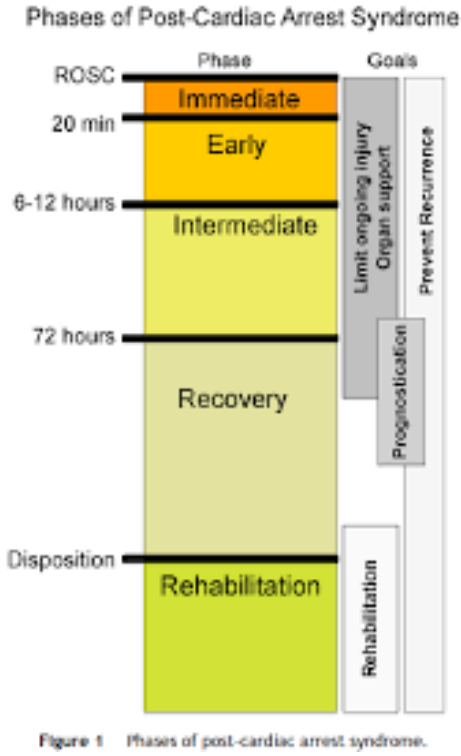
2.2. PKAS (PRS) Fizyopatolojisi

Arrest sırasında vücuttaki tüm kan akımının aniden kesilmesi ve resüsitasyon sonrası spontan dolaşımın tekrar dönmesini kapsayan bu kompleks süreç *iskemi-reperfüzyon hasarı* olarak tanımlanır. İskemi de hipoksinin aksine, glikoliz için gerekli maddelerin ortama getirilmesinde sorun vardır ve farklı dokuların iskemiye dayanıklıkları değişkendir; nöronlar, endotel dokular, iskelet kası, kalp kası ve lökositler gibi... Bu kritik aşamada reperfüzyon cevabı beyin ve endotel hücrelerinde birlikte yaşandığından beyin ödeminin gelişmesi tetiklenmektedir (Judith, ve

ark., 2020). Kardiyak arrest sonrası yaşanan beyin hasarının otoregülasyonda bozulma, mikrodolaşım yetersizliği, hiperkarbi, hipotansiyon, pireksi, hipoglisemi, hipoksemi, hiperglisemi ve nöbetler nedeniyle arttığı görülmektedir. Kardiyak arrest nedeniyle tüm organizmada *iskemi/ reperfüzyon yanıtı, çoklu organ yetmezliği, enfeksiyonu arttıran immünolojik ve koagülasyon mekanizmaları* tetiklenir. Bu nedenle, post-kardiyak arrest sendromu ile sepsis arasında intravasküler volüm açığı, vazodilatasyon, endotel hasarı, koagülopati, inflamatuar yanıt, adrenal disfonksiyon ve mikrodolaşım bozuklukları gibi ortak noktalar göze çarpar (ERC, 2015; Judith, ve ark., 2020; Kang, 2019; Nolan ve ark., 2015; Sansoy, 2011).

PKAS dört evrede derecelendirilir şekil 7 (ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013). İlk 10 saati içeren 1. evrede reperfüzyona bağlı immun yanıt ve T-B lenfositlerde hiperreaktivite başlar. İlk 10-24. saatleri içeren 2. evrede kardiyovasküler sistem normalleşmeye başlarken mikrosirkülasyonda bozulma ve beyin disfonksiyonları gözlenir. İlk 72 saati kapsayan 3. evre hasta ise tüm sistemler de normale dönüş görülürken bağırsak geçirgenliğinde artış ve organ yetmezliği tablosu belirgindir. Geri dönüşümsüz nörolojik hasarın büyük bir oranı bu evrede gerçekleşir. Dördüncü evre hastada ise lokalize ve sistemik enfeksiyon bulguları artmıştır. Bu evrede ilerlemiş metabolik bozuklukların belirginleştiği ve ölümlerin gerçekleştiği görülür (Nolan ve ark. 2015). Diğer bir yaklaşımla postkardiyak arrest sendromunun *ani fazı* spontan dolaşımın geri dönüşünden 20 dakika sonra (Return of Spontaneous Circulation=spontan dolaşımın geri dönüşü; ROSC), *erken fazı* ROSC'den 20 dakika ila 6-12 saat sonra, *ara fazı* 6-12 ila ROSC'den 72 saat sonra ve *iyileşme fazı* ROSC'den 3 gün sonra ve rehabilitasyon fazını içerir (şekil 8) (Kang, 2019; Nolan ve ark, 2015; Roberts ve ark.,2013). Sonuçta, arrest sonrası tedavi stratejisinin birincil amacı, normal veya normale yakın fonksiyonel duruma geri dönmesi için geniş terapötik ortamda bakıma yönelik planın multidisipliner bir ekiple sürekli sağlanması olmalıdır (Sansoy, 2011).

Şekil 7. *PKAS (PRS) Evreleri (ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013)*



Şekil 8. *PKAS fazları (Kang, 2019; Nolan ve ark, 2015; Roberts ve ark.,2013)*

2. 3. PKAS Epidemiyolojisi

Yapılan araştırmalara göre, kardiyak arrestte resüsitasyon sonrası spontan dolaşımın geri dönmesi (SDGD) hastaların %25'inde görülmek-

tedir. Geri dönen bu hastaların % 7'si iyileşirken, % 18'inde PR sendromu gelişmektedir. PRS gelişen hastaların %15'i ölümle sonuçlanırken, sadece % 3'nün iyileştiği belirlenmiştir. Erken resüsitasyonun başlatıldığı hastaların üçte ikisi taburcu olmadan hayatını kaybetme ve yaşayanların ise dörtte birinden fazlasında kalıcı beyin hasarı oluşmaktadır. Hastane dışı yaşanan kardiyopulmoner arrestte (KPA) PRS sonrası beyin hasarı, %68 oranında görülürken, hastane içi bu oran %23'dür (Judith, ve ark., 2020; Tisherman, 2005; Uslu ve Korkmaz, 2015).

2.4. PKAS ve Tedavi

Post-kardiyak arrest sendromunda tedavi gelişen fizyopatolojik durumlar olan:

- Anoksik beyin hasarı
- Miyokard disfonksiyonu,
- Sistemik iskemi-reperfüzyon yanıtı
- Persistan presipite eden patolojiler ve yaşanan diğer fonksiyonel hasarlara göre planlanır (AHA, 2020; Kang, 2019).

2.4.1. Kardiyak Arrest Sonrası Anoksik Beyin Hasarı

KPAS'ta gelişen patonörolojik durumlar: Serebrovasküler otoregülasyonda bozulma, Sınırlı serebral ödem, Post iskemik nörodejenerasyonlar olarak sıralanabilir. Tanı acil, yapılan radyografik testler olan öncelikle BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve Manyetik Rezonans (MR) olmak üzere, biyokimya ve nörofizyolojik testler ile kesinleşir.

Arrest sonrası beyin hasarı tedavi basamaklarını:

- Havayolunun korunması ve mekanik ventilasyon
- Terapötik hipotermi,
- Erken hemodinamik optimizasyon
- Nöbetlerin kontrolü
- Oksijenasyonun kontrolü (SaO2 %94-96) ve
- Destekleyen diğer tedaviler içerir. (AHA, 2020; ECR; 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013).

2. 4. 2. Kardiyak Arrest Sonrası Miyokardiyal Disfonksiyon

Miyokardiyal disfonksiyon sonucu gelişen fizyopatolojik durumlar yaygın *hipokinezi, düşük kardiyak out-put ve akut koroner sendromlardır*.

Bu dönemde ortaya çıkan ve erken düzeltilmesi gereken komplikasyonlar ise hipotansiyon, disaritmiler ve kardiyovasküler kollapsdır.

Miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği bu dönemdeki tedavi

- AMI'de erken revaskülasyon ve perkütan koroner girişim
- Erken hemodinamik optimizasyon
- İntravenöz sıvı tedavisi
- İnotropik tedavi
- İntraaortik balon pompası desteği
- Sol ventrikülü destekleyen cihazlar
- Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) içerir

(AHA,2020; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013; Topjian ve ark., 2015)

2. 4. 3. Sistemik İskemi/ Reperfüzyon Yanıtı

Ortaya çıkış mekanizmasında sistemik iskemi ve reperfüzyon sendromunun (SIRS) yer aldığı patolojik yanıttır. SIRS infeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlere bağlı oluşan inflamasyon olarak tanımlanır (şekil 9) (Çelebi ve Akıncı, 2018; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013). SIRS hem sepsis gibi infeksiyona bağlı, hem de otoimmün hastalıklar pankreatit, vaskülit, tromboembolik gibi enfeksiyon dışı durumlarda oluşabilir. SIRS'ın bunların dışında yanıklar ve ameliyatlarda da geliştiği bilinmektedir. SIRS ve çoğul organ yetmezliği sendromu (MODS) birbirini tetikleyen ve aralarında sıkı ilişki olan mortaliteleri yüksek iki sendromdur. Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının birlikte gözlemlenmesi SIRS'ı düşündürmelidir.

- Vücut sıcaklığının >38 ºC veya <36 ºC olması
- Nabız 90/dk ve üzeri ise olması,
- Solunum hızının >20/dk veya PaCO2<32 mmHg olması
- Lökosit sayısının >12000 /mm³ ya da <4000 / mm³ yada çomak (bant) >%10 olması durumları. (Özel ve ark., 2018)

SIRS dışında, PKAS'ın bu yanıtında ayrıca;

- Vazoregülasyonda bozulma,
- Koagülasyonda artma,
- Adrenal süpresyona bağlı adrenal disfonksiyon,
- Oksijen perfüzyonu ve kullanımımda bozulma ve

❖ Düşmüş enfeksiyon direnci gözlenir (ERC, 2015; Roberts ve ark.,2013).

Sistemik İskemi ve Reperfüzyon sonucu ortaya çıkan bu yanıt dönemindeki tedavi basamaklarını, gelişen patolojik sorunları ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik girişimler kapsar.

❖ Erken hemodinaminin kazandırılması/ erken hedefe yönelik tedavi

❖ İntravenöz sıvı tedavisi

❖ Uygun dozda ve zamanda vazopressörlerin başlanması ve sürdürülmesi

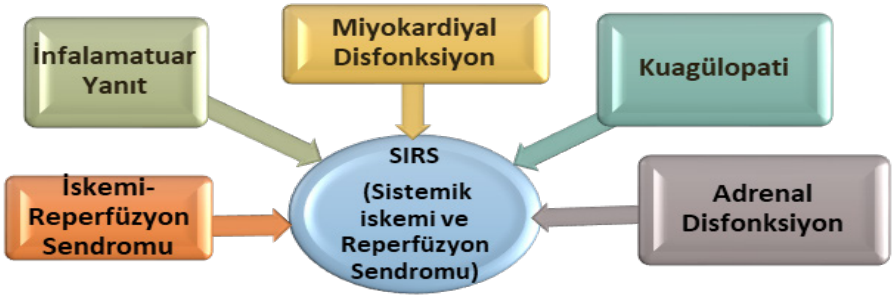
❖ Yüksek volümlü hemofiltrasyon uygulanması

❖ Vücut ısısının kontrolü

❖ Kan şekerinin kontrolü ve

❖ İspatlanmış enfeksiyona yönelik uygun antibiyotik tedavilerinin uygulanmasını içerir

(AHA, 2020; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013).



Şekil 9. *Sistemik İskemi ve Reperfüzyon Sendromu (SIRS) (Akın, 2014; Çelebi ve Akıncı, 2018; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013).*

2. 4. 4. Persistan Presipite Edici Patolojiler

PKAS'ın prognozunu etkileyen ve gelişen fizyopatolojik döngüyü tetikleyen nedenler olan kardiyovasküler hastalıklar (AMI), kardiyomiyopati ve akut koroner sendromlar %50 oranında görülür. Diğer presipite eden faktörler ise;

❖ Solunum sistemi hastalıkları (KOAH, astım),

❖ Nörolojik hastalıklar

❖ Tromboembolik durumlar

❖ Toksik vakalar (ilaç aşırı dozu, zehirlenmeler)

- ❖ Ciddi enfeksiyonlar (sepsis, pnömoni) ve
- ❖ Hipovolemik (kanamalar, dehidratasyon) gibi durumlardır.

Resüsitaston sonrası bakım, spontan dolaşımın geri dönüşü ile başlayan reperfüzyon yanıttaki patolojilerin oluşturduğu ciddi hasarları ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik olarak planlanır ve uygulanır (ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013).

3. POST-RESÜSİTATİF YOĞUN BAKIM SÜRECİ

Post kardiyak arrest sendromunda ortaya çıkan fizyopatolojik değişikliklerin azaltılması ve resüsitasyon sonrası sağ kalımının arttırılması multidisipiner bir yoğun bakım sürecini gerektirir. Kardiyak arrest sonrası bakım, optimum hasta çıktıları için tutarlı uygulama gerektiren kapsamlı, yapılandırılmış, çok disiplinli bir sistem gerektirir (AHA, 2020; Işık, 2020). Post resüsitasyon dönemindeki bakımda PKAS ile mücadele majör öneme sahiptir. Bu nedenle ***post kardiyak arrest sendromunun azaltılması ve başarılı sağ kalım için pek çok tedavi stratejileri belirlenmiştir, bunlar:*** hemodinamik monitörizasyon, kan basıncının yönetimi, genel yoğun bakım protokollerinin uygulanması, erken hemodinamik optimizasyon, ventilasyon desteği, akut koroner sendromların yönetimi, presipite edici faktörlerin tedavisi, uygun sedasyon ve nöromusküler bolakaj ile nöbetlerin kontrolü, dolaşım desteğinin sağlanması, glukoz kontrollü, adrenal disfonksiyonun tedavisi, böbrek yetmezliğinin tedavisi, infeksiyon kontrolü, implante edilebilen defibrilatörlerin yerleştirilmesi ve terapötik hipotermi olarak son klavuzlarda yerini almıştır şekil 10 (AHA, 2020; ERC, 2015; Nolan ve ark, 2015). Hastanın prognozunu pek çok faktör etkilese de, post resüsitatif bakımın doğru yönetilmesi organ hasarlarını ve sağ kalımı büyük oranda etkilemektedir. *Kanıt temelli literatürlerde* ***post resüsitatif bakım için bir yol haritası çizilmiş ve başta post kardiyak arrest sendromuyla mücadele olmak üzere;*** hava yolu ve solunumun sağlanması, dolaşımın devam ettirilmesi, nörolojik hasarların belirlenmesi, hastanın prognozunun aydınlatılması, rehabilitasyon süreci, organ bağışı, kalıtsal bozukluklar için taramaların yapılması, kardiyak arrest merkezlerinin oluşturulması olarak bakım basamakları ayrıntılı olacak açıklanmıştır şekil 11 (AHA, 2020; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark., 2013; Sandroni ve D'Arrigo, 2014; Uslu ve Korkmaz, 2015).

Gelişmiş en son cihazların kullanıldığı, hayati tedavi ve girişimlerin uygulandığı bu kritik bakım ünitelerinde ***hemşirele***r, resüsitasyon sonrası tedavi ve bakım yönetiminde de önemli terapötik role sahiptirler. Kardiyopulmoner arrest sonrası bakım, ileri düzeyde yoğun bakım hemşirelik bilgisi ve becerisini gerektirir. Kritik bakımdaki tüm vakalarda olduğu gibi, post-resüsitatif bir hastanın bakımdaki kaliteyi, ekibin tüm üyele-

rinin profesyonel bilgi ve beceri odaklı, birlikte çalışabilme yeteneğini geliştirebilmiş olmaları belirlemektedir. Dolayısıyla post-resüsitatif yoğun bakım sistemi içinde hemşireler hasta bakımında her zaman kilit rol oynamaktadırlar.

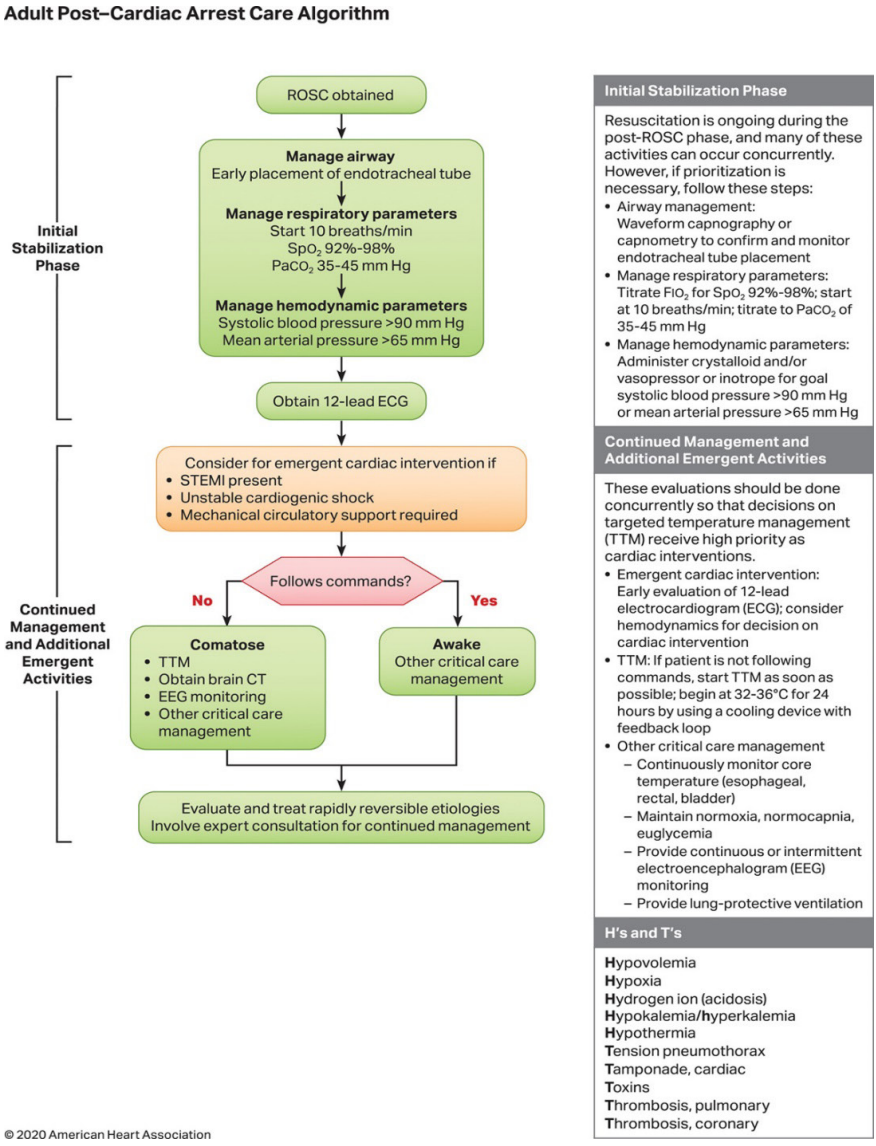
Acil ve yoğun bakımdaki hemşirelik uygulamalarının tümü, hasta bakımında görünür hemşirelik girişimlerini içerir. ***Bu bölümde***, öncelikle PKAS ile mücadeleyi merkeze alan ve post resüsitasyon bakım klavuzları doğrultusunda en son güncellenen post resüsitatif tedavi ve bakım stratejilerine yer verilmiştir (şekil 10, şekil 11, şekil 12). *Aşağıda, öncelikli hemşirelik mesleki bilgi ve beceri alanlarını içeren ve post resüsitatif prognozu önemli ölçüde etkileyen PKAS tedavi stratejileri ile post resüsitatif bakımda önemli yol haritaları olan; hemodinamik monitörizasyon ve dolaşımın sağlanması, hava yolu ve solunum, sedasyan, nöbetlerin kontrolü, kan glukoz kontrolü, vücut ısısının kontolü ve terapötik hipotermi, rehabilitasyon ve organa bağışı (AHA, 2020; ERC, 2015) konu başlıkları* son literatürler ışığında açıklanmıştır.

TEDAVİ STRATEJİLERİ	
Genel Yoğun Bakım Protokolleri	Sedasyon Ve Nöromüsküler Blokaj
Hemodinamik Monitörizasyon	Nöbetlerin Kontrolü ve Korunma
Erken Hemodinamik Optimizasyon	Glukoz Kontrolü
Oksijenasyon	Nöroprotektif Farmakoloji
Ventilasyon	Adrenal Disfonksiyonun Tedavisi
Dolaşımın Sağlanması	Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi
AKS'nin Yönetimi	İnfeksiyon Kontrolü
Diğer Persistan Presipite Eden Patolojilerin Tedavisi	İmplante Edilebilen "Cardioverter" Defibrilatörlerin Yerleştirilmesi
TERAPÖTİK HİPOTERMİ	

Şekil 10. *Post Resüsitasyon Sendromu Tedavi Stratejileri (AHA, 2020; ERC 2015; ILCOR, 2018).*

RESÜSİTASYON SONRASI BAKIM
Post- Kardiyak Arrest Sendromu
Havayolu ve Solunum (Airway/Breathing)
Dolaşım (Circulation)
Nörolojik Durum (Disability)
Prognoz Belirleme
Rehabilitasyon
Organ Bağışı
Kalıtsal Bozukluklar İçin Tarama
Kardiyak Arrest Merkezleri

Şekil 11. *Resüsitasyon Sonrası Bakım (AHA, 2020; ERC 2015; ILCOR, 2018).*



Şekil 12. *Yetişkin Post Kardiyak Arrest Bakım Algoritması (**AHA, 2020**; ERC, 2015).*

3. 1. Hemodinamik Monitörizasyon ve Dolaşımın Sağlanması

Olay yerinde stabil kardiyak ritme sahip, hemodinaminin hızlı sağlandığı ve belirgin nörolojik defisitin olmadığı bir resüsitasyonun yapılmış olması önemlidir. Resüsitasyon sırasındaki monitörizasyon CPR etkinliğini göstermekle birlikte %25 oranında hastane içi arrestte sağ kalımı etkilediği bildirilmiştir (AHA, 2020). Resüsitasyon sonrası ilk faz spon-

tan dolaşımın geri dönüşü ile başlar. Hastanın bu dönemde bir kez daha stabilitesi sağlanıp monitörizasyonu yapıldıktan sonra, kolay ve doğru takip edilebilir hemodinamik izlemle kritik yaşam desteği uygulamaların devam edeceği bir merkeze acil transferi sağlanmalıdır (Çelik ve Altan, 2019)

Resüsitasyon sonrası tıbbi bakımın hedefleri:

❖ Kardiyopulmoner sistemi ve organ perfüzyonunu iyileştirmek

❖ Arreste neden olan faktör/faktörlerin bulunarak uygun tedaviye erken başlamak

❖ Akut koroner sendromları tanımak ve tedavi etmek

❖ Kardiyak bir nedenle hastane dışı arrest olmuş hastalar için acil koroner kateterizasyon ve peruktan koroner girişim planlamak

❖ Hastanın tekrar kardiyopulmoner arrest olmasını engellemek olarak, özetlenebilir (Kang, 2019; Özel ve ark., 2018)

Kardiyak arrest sonrası miyokard disfonksiyonu yaygındır ve izlem gerektirir. Dolayısıyla hemşirelerden başta kardiyak monitörizasyon olmak üzere tüm hemodinamik monitörizasyonları izleyebilir ve yorumlayabilir nitelikte hemşirelik bilgi ve becerisine sahip olmaları beklenmektedir (Hemşirelik Yönetmeliği, 2011; Çelik ve Altan, 2019). Miyokard disfonksiyon takibi invazif arteriyel monitorizasyon ile yapılabilmektedir. Arteriyel monitörizasyon ile hastanın kan basıncı, kalp atım hızı ve ritmi kesintisiz izlenebilmektedir. Ayrıca idrar çıkışının izlenmesi, plazma laktat klirensi takibi, santral venöz basınç ölçümü ve oksijen satürasyonu takibi post kardiyak arrest bakımında klinisyenleri yönlendirici diğer monitörizasyon yöntemleridir. Bu dönemde yeterli idrar çıkışını sağlayacak değerde (1 ml/kg/saat) bir kan basıncı hedeflenmelidir. Sistolik kan basıncı>90 mmHg ve ortalama arter basıncı>65 mmHg olacak şekilde hemodinami sağlanmalıdır. (AHA, 2020; ERC, 2015). Non invaziv monitörizasyon olan ve erken dönemde yapılan EKO (elektroekokardiyografi) miyokardiyal disfonksiyonun tespiti ve derecesinin değerlendirilmesi açısından sıklıkla önerilmektedir Post-resüsitasyonda miyokard disfonksiyonu nedeniyle inotropik desteğe olan ihtiyaç artmıştır (Nolan ve ark, 2015).

Post arrestte, hemodinamik instabilite hipotansiyon ve aritmiler şeklinde kendini gösterir. Arrest sonrası, hastalarda ortalama arteriyel kan basıncı değeri yakalanmaya çalışılmalıdır. Çünkü serebral perfüzyon ortalama kan basıncına bağımlıdır. Post resüsitasyondaki hemodinaminin tekrar kazanılamamasında hipotansiyon olumsuz etkiye sahiptir. Kardiyak arrest sonrası serebral hasar koma, nöbet ve beyin ölümü olarak karşımı-

za çıkabilir. Post resüsitatif dönemde yaşanan hipotansiyonun mortalite oranını arttırdığı, kötü ve kalıcı nörolojik semptomlara neden olduğu bildirilmiştir. Dikkat edilmesi gereken nokta, sistolik kan basıncı değerinin en az 90 mmHg'nın üzerinde tutulması olmalıdır (AHA, 2020). Ortalama kan basıncının 70 ve üzeri olmasının daha iyi bir nörolojik iyileşmeye gösterdiği belirlenmiştir (ERC-2015). Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda intratorasik basınç artışı ile kardiyak outputda düşme olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla mekanik ventilatörün bu etkisi, yoğun bakım hastaları için unutulmamalı ve sıkı kardiyak hemodinamik bakım sağlanmalıdır. Arrestte spontan dolaşımı geri dönen, fakat sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan hastalarda arreste neden olan faktörler gözönünde tutularak öncelikle 1-2 litre kristaloid (serum fizyolojik veya laktatlı Ringer) başlanması yararlıdır. Sıvı tedavine yanıt alınamayan durumlarda ve kardiyak disfonksiyon devam ediyor ise vazopressörler (dopamin, dobutamin adrenalin veya noradrenalin infüzyonu) uygulanır (AHA, 2020; Çelik ve Altan, 2019; ERC, 2015; Kang, 2019; Roberts ve ark.,2013).

Hedefe Yönelik Tedavide

- Santral venöz basınç (CVP) 8—12 mmHg,
- Ortalama kan basıncı (MAP) 65-90 mmHg,
- ScvO2 > %70,
- Hematocrit > %30 yada Hb>8g/dL,
- Laktat ≤2 mmol/L,
- İdrar çıkışı ≥0.5mL/kg−saat
- Oxygen delivery index > 600mL/dak/m^2 olarak şekilde tedavi

ve bakım düzenlenmelidir (ERC, 2015; CPR guidelines, 2015; ILCOR, 2018) .

EKG çekilmesi: Kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımı dönen hastalarda 12 derivasyonlu EKG hemen çekilmelidir. EKG'de ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü (MI) varsa veya yüksek MI şüphesi mevcutsa hasta primer perkütan koroner girişi yapılabilecek bir merkeze acil nakledilmelidir (AHA, 2020). Yapılan bir çalışmada hastane dışı kardiyak arrestle başvuran hastaların % 28'ine koroner anjiyografi, %32'sine hipotermi ve % 21'ine mekanik revaskülarizasyon uygulanmış ve koroner anjiyografi yapılan hastalardaki sağ kalımın daha yüksek olduğu saptanmıştır (Werling ve ark. 2007). Koroner anjiografi veya perkutan koroner girişim yapılabilmiş ya da yapılamamış olsun post kardiyak arrest sonrası ve ileri yaşam desteği sürecince yoğun bakımda sıkı izlem ile EKG tekrarlanmalı ve sonuçlar mutlaka karşılaştırılmalıdır (Topjian ve ark., 2015).

3. 2. Hava Yolu ve Solunum

Kontrollü oksijenasyon ve solunumun sağlanması arrest için hayatidir. Bilinci kapalı post resüsitasyondaki hastalara acil oksijen yolu ulaşımı trakeal entübasyon vb. hızla sağlanmalı, gerekirse sedasyon eşliğinde erken kontrollü mekanik ventilatör desteğine geçilmelidir. Hipoksinin kardiyak arrestten sonra nörolojik hasarı artırdığı kanıtlandığından, oksijen satürasyonu monitörize edilir edilmez oksijen desteği verilmelidir. Arterial oksiyen satürasyonu için ideal olan SaO2 ≥%94 tutulmasıdır. Avrupa Resüsitasyon Konseyi ve AHA ve resüsitasyon sonrası SaO2'de % 94-98 olarak önermiş ve böylece reperfüzyon sırasındaki oksidatif stresin azaltılabileceğini öngörmüştür (AHA, 2020; ERC, 2015).

Ventilasyonun monitörize edilerek oksijenin ve end-tidal CO2 (ETCO2) ve kan gazları sonuçlarına göre normokarbiyi ve yeterli satürasyonu (sPO2) sağlayacak düzeyde devam etmesi yararlıdır. Hedef solunum sayısı 10-12/dk, ve hedef kan gazı PaCO2:35-45 mmHg olmalıdır şekil 12 (AHA, 2020). Hipoksemi ve hiperkarbinin her ikisi de yeni kardiyak arrest gelişme olasılığını artırır. Hipokapni, hiperoksi ve hiperventilasyon serebral hasarı arttırabilecek faktörlerdir. Hipoksemi kadar hiperoksijenizasyondan da kaçınılmalıdır; zira ikisi de arrestte ve ikincil beyin hasarına neden olabilmektedir. *Hiperventilasyon serebral vazokonstrüksiyona yol açarak ve serebral iskemiyi artırır* (AHA, 2020; Nolan ve ark, 2015). Özellkle ***hipokapnik*** hastalarda nörolojik geri dönüşüm daha ciddi olabilmektedir. Sıklıkla resüsitasyon sonrası hastalar kritik bakım ünitelerine alınıncaya ve ventilatör desteği sağlanıncaya kadar balon-valv-maske yardımıyla %100 oksijen ile solutulmakta ve sonra da FiO2 yüksek değerden başlanmaktadır. Bu durum özellikle spontan dolaşımın geciktiği ve yoğun bakım ünitesine yatışın uzun sürdüğü hastane dışı arrestlerde çoğunlukla yaşanmaktadır. Yarılan araştırmalarda, arrest sonrası %100 oksijen yerine daha düşük konsantrasyonlarda oksijen uygulamanın sağ kalımı ve nörolojik durumu stabilize ettiği gösterilmiştir (Sandroni ve D'Arrigo, 2014; Uslu ve Korkmaz, 2015).

3.3. Sedasyon

Post-resüsitatif sistemik dolaşım sağlandıktan sonra 24 saat süre ile hastanın kliniğine uygun sedasyon yapılmaktadır. Bu dönemde kısa etkili ilaçlar olan propofol, alfentanil, fentanil vb kullanılması erken nörolojik geri bildirim nedeniyle uygundur. Gereken dozda yapılan sedasyon oksijen tüketimini azaltır. Terapötik hipotermide istenen vücut ısısı süresince hastanın sedasyonu sağlanmalıdır. Yeterli sedasyon hipotermi döneminde hastada oluşabilecek titremeleri azaltır ve istenen vücut ısısına daha hızlı erişilmesine yardımcı olur. Post resüsitasyonda sedatif ve nöromusküler bloke edici ajanların kontrollü kullanımları sağlanırken; yoğun bakım

hastalarında uzamış sedasyonun olumsuz sonuçları da unutulmamalıdır (Çelik ve Altan, 2019; ERC, 2015; Uslu ve Korkmaz, 2015).

3. 4. Nöbetlerin Kontrolü

Kardiyak arrest sonrası nöbetler sıktır ve komadaki hastaların yaklaşık 1/3 de karşılaşılır. Konvülsiyonlar, serebral metabolik hızı ve kardiyak arresten kaynaklanan potansiyel beyin hasarını arttırır. Miyokloni en yaygın nöbet tipidir ve hastalarda %18-25 oranında görülür. Geri kalan nöbet tipleri fokal ya da jeneralize tonik-klonik kasılmalar şeklindedir veya her iki tipi birden görülebilir. Konvülsiyonlar beyin metabolizmasını en az 4 kat arttırırlar. Uzamış nöbet aktivitesi serebral hasara neden olabileceğinden levetiracetam, fenitoin, benzodiazepinler, sodyum valproat, propofol veya barbituratlarla nöbetin kontrolü sağlanmalıdır. Yoğun bakım hemşireleri karşılaştıkları nöbetlerin tipini ve süresini kayıt altına almalı ve ekiple mutlaka paylaşmalılardır. Tanık olunan ilk nöbetin nedeni araştırılmalıdır; hemorajik mi metabolik mi vs. Nöbet bulguları görülen vakalarda aralıklı EEG (elektroensefalografi) çekilerek süreç ve tedavinin etkinliği araştırılmalıdır. Status epileptikus olgularında sürekli EEG monitörizasyonu nöbet prognozunun takibi açısından yararlıdır. Kardiyak arrest sonrası her hastaya rutin profilaktik antikonvulsan kullanımı hakkında yeterli kanıt olmadığından önerilmemektedir (AHA, 2020; Çelik ve Altan, 2019; ERC, 2015; Topçuoğlu, 2008).

3. 5. Kan Glukoz Kontrolü

Başarılı bir resüsitasyon sonrası hiperglisemi ile karşılaşılmaktadır. Bu dönemdeki hiperglisemi hastanın diyabetik olmasından bağımsız olarak mortalite ile ilişkili sorundur. Spontan dolaşımın dönmesinden 12 saat sonraki kan glukoz düzeyi, sadece sağ kalımda değil hastadaki nörolojik sonuçları da büyük oranda etkilemektedir (ERC, 2015). Diyabetik hastalardaki sağ kalımla hiperglisemi arasında anlamlı bir ilişki (> 240 mg / dL,>13.3 mmol / dL) bulunurken; diyabetik olmayan hastalarda hipoglisemi ile sağ kalım arasında (hipoglisemi (<70 mg/dL, <3.9 mmol/L) anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Beiser ve ark., 2009). Post resüsitasyonda artmış kan glukoz düzeyi ile olumsuz nörolojik bulgular arasında ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Hiperglisemi oksidatif strese, immün sistemde yavaşlamaya, azalmış enfeksiyon direncine, myokard disfonksiyonuna ve gecikmiş organ yenilenmesine yol açmaktadır. Güncel klavuza göre spontan dolaşımın geri dönmesinden sonra kan glukozu <180 mgr/dl olarak sürdürülmeli ve hipoglisemiden hasta korunmalıdır (ERC, 2015). Hedef değer 144-180 mg/dl olarak belirlenmiştir. YBÜ hastalarında sıkı glukoz kontrolü ile klasik glukoz kontrolünün karşılaştırıldığı bir rando-

mize çalışmada sıkı glukoz kontrolü ile tedavi edilen hastalarda mortalitede artış izlenmiştir (Ling ve ark., 2012).

3.6. Vücut Isısının Kontrolü ve Terapötik Hipotermi

Post resüsitasyon sonrası ilk 48 saatte hipertermi oldukça sık görülür ve arrestten sonraki 72 saat içinde gelişen hiperterminin tedavi edilmesi önemlidir. Çünkü vücut sıcaklığının 37 ºC nin üzerine çıkması nörolojik prognozu olumsuz etkilemektedir. KPR sonrası dönemde ateşte her 1 ºC yükselme serebral metabolizmayı %8-10 oranında arttırmaktadır. Azalan 1 ºC yaklaşık %5 oranında kan basıncı düşmesi oluşturmasına rağmen metabolizmadaki yavaşlama iskemiyi daha iyi tolere edilebilir duruma getirmektedir. Hiperpireksi hastaların iyileşme süreçlerini oldukça olumsuz etkilemektedir. Vücut ısısının 37,6 ºC ve üzerinde izlemesi beyin iskemisine neden olarak prognozu kötüleştirmektedir. (ERC, 2015; Topçuoğlu, 2008). Optimal fonksiyonel ve nörolojik sonuçları sağlayabilmek için spontan dolaşımın geri dönüşünden sonra bilinci kapalı tüm hastalar için hedeflenmiş sıcaklık yönetiminin başlatılması gereklidir (AHA, 2020; ERC, 2015).

Resüsitasyon sonrası sağ kalanlarda nörolojik sekelsiz iyileşme oranı %10-20 gibi oldukça düşük orandadır. Günümüzde hastaların nörolojik olarak sekelsiz iyileşmelerini sağlayan pek çok tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Başarılı bir nörolojik geri dönüş için ilk 4-6 saat içinde vücut ısısının 32-34 ° C indirildiği ve hedef ısıya ulaştıktan sonra 12-24 saat (ortalama18 saat) bu düzeyde sabit tutulması işlemine *terapötik hipotermi* denir. Terapötik hipotermi sıklıkla serebral patolojilerde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Hipotermi özellikle nörolojik hasarı önlemeye dayalı bir yöntemdir. Hafif terapotik hipoterminin bazı reaksiyonları baskıladığı belirlenmiştir. Terapötik hipotermi reperfüzyon hasarı ile ortaya çıkan kimyasal reaksiyonları önlemesi ve serebral metabolik aktivitenin baskılanmasında etkin bir yöntem olması nedeniyle son yıllarda klavuzlarda yer almaktadır. Kardiyak arrest sonrası sağ kalım oranını ve nörolojik fonksiyonları iyileştirmede olumlu etkisi nedeniyle Resüsitasyon 2015 ve International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) ve AHA tarafından resüsitasyon sonrası bakımda önerilmektedir. Hastane dışı kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımı dönen ve bilinci kapalı (komatöz) erişkin hastaların vücut ısılarının 32-36 ºC arasında tutulması ideal tedavi olarak kabul edilmektedir şekil 12 (AHA, 2020; ERC, 2015; Topçuoğlu, 2008; Yayık ve Aydemir, 2019). Çoğunlukla kardiyak arrest travmaya bağlı ve anoksik beyin hasarı mevcutsa tercih edilmektedir. Terapötik hipotermi terimi yerine "hedeflenmiş vücut ısısı kontrolü" (HVIK) terimide de kullanılmaktadır. Fakat hedefe yönelik sıcaklık yönetimi veya sıcaklık kontrolü tanımları, yerini terapötik hipotermi

tanımına bırakmıştır. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)'un çalışma grubu hedefe yönelik hipotermi tedavisinde bazı öneriler sunmuştur ve bu öneriler ERC kılavuzunda yer almıştır bunlar;

- Hedef sıcaklık 32 ºC ve 36 ºC arasında sabit bir değerde tutulmalı (kuvvetli öneri, orta-kalitede kanıt),
- Hedefe yönelik hipotermi (TTM), hastane dışı kardiyak arret (HDKA) olup ve başlangıç ritmi şok uygulanan arrest ritmi olan ve SDGD sağlanan, bilinci kapalı erişkin hastalara önerilir (kuvvetli öneri, düşük-kalitede kanıt),
- TTM, HDKA olup ve başlangıç ritmi şok uygulanmayan arrest ritmi olan ve SDGD sağlanan, bilinci kapalı erişkin hastalara önerilir (zayıf öneri, çok düşük-kalitede kanıt) (ERC, 2015).

Terapötik hipotermi (TH) hastane dışı başarılı kardiyak arretlerde hasta acil servise ulaştıktan sonra başlanabilir. Hastane öncesi resüsitasyon sırasında soğutma ile ilgili henüz yeteri kadar çalışma yoktur. Resüsitasyon sonrası vücut ısısının 37,5 ºC'nin üzerine çıkartılmaması hedeflenmelidir. Post resüsitatif hipertermi ile mücadele aktif soğutma veya antipiretikler ile sağlanabilir. Hedefe yönelik hipotermik tedavide, ***hedef sıcaklık 32-36 derece arasıdır*** ve hedefe yönelik hipotermi ***en az 24 saat*** süreyle uygulanmalıdır (AHA, 2020; Resuscitation Care Guideline, 2015; Tisherman ve Sterz, 2005).

Terapötik hipotermi uygulaması ***üç temel faz içerir***. Bunlar: ***hipotermi indüksiyonu, hipoterminin sürdürülmesi fazı ve yeniden ısıtma fazıdır***. Post-kardiyak arrest sendromunda görülen enflamatuar yanıtı terapötik hipotermi baskılamaktadır. Hedeflenmiş vücut ısısı uygulamasına başlarken sedasyonun sağlanması ve kas gevşetici kullanılması uygundur. Böylece titreme engellenmiş olunur. Terapötik hipotermide soğuk sıvılar, damar içi soğutma ve yüzeyel soğutma yöntemleri kullanılmaktadır. İnternal soğutma, eksternal soğutma teknikleri ile karşılaştırıldığında daha kesin yanıt alındığı kabul edilmiştir (Açıkalın ve ark., 2011; Çelik ve Altan, 2019; ERC, 2015; Uslu ve Korkmaz, 2015; Tisherman, ve Sterz, 2005).

Rebound hipertermi, TH sonrası 24 saat içerisinde iç sıcaklığın 38.5 ^{0}C üzerinde seyretmesidir. Yapılan çalışmalarda TH uygulaması sonrası rebound hipertermi gelişen vakalarda, kötü nörolojik çıktılara rastlanmış ve mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle, *yeniden ısıtma yavaş yavaş yapılmalıdır*; ancak henüz en uygun ısıtma hızı bilinmemektedir. Günümüzdeki ortak görüş saatte yaklaşık 0.25-0.50 ^{o}C ısıtma şeklindedir (Açıkalın ve ark., 2011; Çelik ve Altan, 2019; ERC, 2015; Uslu ve Korkmaz, 2015; Tisherman, ve Sterz, 2005).

Terapötik hipoterminin olumsuz etkileri de mevcuttur; enfeksiyon riskini artırması, elektrolit bozukluğuna neden olması, ilaç emiliminde bozulma ve koagülopatiye neden olabilmektedir. Hipoterminin ayrıca kardiyak hemodinami üzerine de etkileri vardır. Hipertansiyon, kardiyak debide azalma, sistemik vasküler dirençte artma bu etkiler arasında sayılabilir. Hafif hipotermi insülin salınımını baskılar ve insülin direncine yol açar. Hiperglisemi, hipoterminin yaygın görülen bir yan etkisidir ve hipotermi sırasında kan glukoz düzeyi yakın takip edilmelidir (Kupchik, 2009; Winters ve ark., 2013; Uslu ve Korkmaz, 2015).

3. 7. Rehabilitasyon

Post resüsitasyon sonrası sağ kalan ve hastaneden ayrılan hastaların büyük bir bölümü için sonuçlar sınırlı derecede yüz güldürücüdür. Bu gruptaki hastalarda farklı derecelerde emosyonel, fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarda tanımlanabilen veya tanımlamakta zorlanılan problemlerin olduğu görülmektedir. Bu nedenlerle hastalar ve hasta yakınlarındaki depresyon, yorgunluk, anksiyete ve post travmatik stresin yapılandırılmış değerlendirmesi önemlidir (AHA, 2020). Benzer şekilde kardiyak arrest sonrasında taburculuğu planlanan hastaların rehabilitasyon planlamalarının yapılması gerekir. Hafif bilişsel yetersizliklerin tanınmaları güç olması nedeniyle serebral performans kategorileri (CPC) veya mini mental durum araştırmaları (MMSE) ile yaşanılan düzey anlaşılabilir (ERC, 2015). Post travmatik stres bozukluğu, depresyon, anksiyete, hafif yada ağır yorgunluk ve diğer psikolojik çıktılar sıklıkla rehabilitasyon döneminde yaşanan, hastayı ve primer bakımı üstelen hasta yakınlarını dereceli olarak etkileyen sorunlardır. Fiziksel, bilişsel ve emosyonel problemler hastaların yaşam kalitelerini etkilemektedir. Post resüsitasyon sonrası ailenin ve özellikle primer bakımı üstelenen kişinin bakım yükü ve sağlık hizmetlerine olan ihtiyacı artmış olarak hastaneden ayrılmaktadırlar. Yoğun bakım sonrası hasta ve ailesinin uygun rehabilitasyon merkezlerine ve sağlık profesyonellerine yönlendirilmesi ve taburculuk eğitimi istenen sonuçların daha kısa sürede elde edilebilmesinde yararlı olacaktır (AHA, 2020; Karadakovan, ve Arslan, 2014; Uysal, 2010)

3. 8. Organ Bağışı

Organ bağışı ölüm tanısı için gereken nörolojik kriterlere sahip hastalarda değerlendirilmelidir. Yaşam destek tedavisinin sonlandırılmasına karar verilen komatöz hastalar da dolaşımın durması sonrasında organ bağışına karar verilebilir. Ayrıca CPR sonrası spontan dolaşımın geri döndürülemediği vakalarda organ bağışı, ilgili yerel yasalara ve etik gerekliliker doğrultusunda gerçekleştirilmelidir (AHA, 2020; ECR, 2015; Özel ve ark., 2018).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Post-kardiyak arrest sendromu (PKAS) veya Post Resüsitasyon Sendromu (PRS) kardiyak arrest sonrası anoksik beyin hasarı, miyokard disfonksiyonu, sistemik iskemi/reperfüzyon yanıtı ve inatçı ve tetikleyici patolojik durumların varlığı ile karekterize karışık fizyopatolojik süreçler olarak tanımlanmaktadır. Başarılı bir resüsitasyon sonrası, spontan dolaşımın geri dönüşü ile kazanılan reperfüzyona, organizmanın verdiği dirençli yanıtlar olarak da değerlendirilebilir. Post resüsitasyon dönemine yön veren majör etken, post kardiyak arrest sendromudur. PKAS ile mücadeledeki başarı post resüsitaf bakıma büyük oranda yön vermektedir. Son resüsitasyon kılavuzlarında post kardiyak arrest sendromu için belli tedavi stratejileri açıklanmıştır, bunlar: monitörizasyon, genel yoğun bakım protokollerinin uygulanması, erken hemodinamik optimizasyon, ventilasyon desteği, akut koroner sendromların yönetimi, presipite edici faktörlerin tedavisi, uygun sedasyon ve nöromusküler bolakaj, dolaşım desteğinin sağlanması, glukoz kontrollü, adrenal disfonksiyonun tedavisi, böbrek yetmezliğinin tedavisi, infeksiyon kontrolü, implante edilebilen defibrilatörlerin yerleştirilmesi olarak sıralanmıştır. Hastanın prognozunu pek çok faktör etkilese de bakımın doğu yönetilmesi ciddi organ hasarları ve sağ kalımı etkilemektedir. Kanıt temelli güncel literatürlerde post resüsitatif bakım için bir yol haritası çizilmiş ve başta post kardiyak arrest sendromuyla mücadele olmak üzere; hava yolu ve solunumun sağlanması, dolaşımın devam ettirilmesi, nörolojik hasarların belirlenmesi, hasta prognozunun aydınlatılması, rehabilitasyon süreci, organ bağışı, kalıtsal bozukluklar için taramaların yapılması ve kardiyak arrest merkezlerinin oluşturulması ve iyileştirilmesi olarak bakım basamakları teker teker açıklanmıştır.

Gerek PKAS ve gerekse post resüsitasyon dönemi yakından incelendiğinde, hem hastayı hem de kritik alan sağlık çalışanlarını zor fakat etkin mücadele ile pozitif çıktıların görülebileceği süreç beklemektedir. Bu nedenle hem temel ve ileri yaşam desteği basamaklarının doğru bilinmesi ve etkin uygulanması ve hem de reperfüzyon sonucu gerçekleşmesi muhtemel post kardiyak arrest sendromunun hasta sonuçlarının acil ve yoğun bakım çalışanları tarafından tanınması önemlidir. Tüm kritik alan profesyonelleri ve hemşireler için, post kardiyak arrest sendromunun fizyopatolojisini bilmek, post- resüsitatif dönemde hedef odaklı bakım ve tedavi stratejilerini birlikte dinamik yönetebilmek ülkemiz sağlık kalite çıktılarını belirgin ve olumlu düzeyde etkileyecektir. Post resüsitatif bakım, ileri derecede teorik bilgi ve pratik uygulamada kararlılık gerektirmektedir. Dolayısıyla güncel klavuzların takip edilmesi, literatürün kanıt temelli güncellenmesi, yoğun bakım ekibiyle yeni klavuzlarının paylaşılarak krtik alan hemşirelerinin gelişiminin desteklenmesi, semptomların erken

farkedilmesine ve erken müdehale ile daha az hasarlı sağ kalımlara yardımcı olacaktır. Resüsitasyondaki hedef, arrest öncesi hastanın kaybettiği fonksiyonlarının optimum düzeyde geri kazanmasını sağlanmaktır; bu ise tüm sağlık profesyonellerinin tek vücut hareketle post resüsitatif bakım sürecini birlikte, doğru ve kaliteli sağlık iletişimi ile yürütebilmelerine bağlıdır.

KAYNAKÇA

1. Açıkalın, A., Gülen, M., Acehan, S., Sebe, A., (2011) Terapötik Hipotermi. *Arşiv* Kaynak Tarama Dergisi, 20 (1): 20-35.

2. AHA, **2020**; Panchal, A.R, Bartos, J.A, Cabañas, J.G, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. Published online. **October. 21. 2020**. doi:10.1161/cir.0000000000000916. Erişim trh: 21.10.2020.

3. ANZCOR (2016) Avustralya ve Yeni Zelanda Resitasyon Konseyi Yetişkin ve Pediatrik İleri Yaşam Desteği Algoritmaları. www.resusitasyon.com Erişim trh: 15.09.2020

4. Beiser, D., Carr, G., Edelson, D., Peberdy, M, Hoek, T. (2009). Derangements In Blood Glucose Following Initial Resuscitation From In-Hospital Cardiac Arrest: A Report From The National Registry Of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation,* 80 (6):624-630.

5. Berg, R.A., Hemphill, R., Albella, B.S., Aufderheide, T.P., ve ark. (2010). Part 5: Adult Basic Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122 (18) 685-705.

6. Çelebi, C., Akıncı, N. (2018). Sistemik İnflamatuar Yanıt (SIRS) ve Çoklu Organ Fonksiyon Bozukluğu Sendromu (MODS) Bakım Girişimleri. *Uluslararası Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 4 (24): 4948-953.

7. Çelik, G.M, Altan, A. (2019) Yoğun bakım Hemşireliği El Kitabı. 20-35.

8. European Resusscitation Council (ERC) (2015), Acil Kardiyak Resüsitasyon Sonrası Bakım ERC. 366-401. https://www.acilcalisanlari.com/resusitasyon-sonrasi-bakim-erc-2015.html. Erişim trh. 15.09.2020.

9. Gören, S., Bayraktar, S. (2017). Erişkinde Kardiyak Arrest ve Kardiyopulmoner Resüsitasyon. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Basılmamış Ders Notları*. 1-16.

10. ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) (2018), *Resüsitasyon Raporu*.

11. Işık, Ç. G. Yetişkinlerde Temel ve İleri Yaşam Desteği-AHA 2020 Kılavuz Özeti. https://www.acilci.net/yetiskinlerde-temel-ve-ileri-yasam-destegi-aha-2020-kilavuz-ozeti/. Erişim Tarihi: 23.10.2020

12. Judith E. Tintinalli, O. John Ma, Donald M. Yealy, Garth D. Meckler, J. Stephan Stapczynski, David M. Cline, Stephen H. Thomas. (2020) Section 4, Resuscitative Procedures, Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide Ninth Edition. http://accessemergencymedicine.mhmedical.com/ Erişim trh. 15.09.2020.

13. Kang, Y. (2019). Management of Post-Cardiac Arrest Syndrome. *Acute Crit Care,* 34(3):173-178.

14. Karadakovan, A., Arslan, F.E. (2014). Dahili ve Cerrahi Hastalarda Bakım. Akademisyen Yayınevi, 508-512.

15. Kazak, Z., Ökten F., (2007) Kardiyak Arrest Patofizyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sc,,* 3 (6):10-4.

16. Kupchik, N.L. (2009). Development and İmplementation of a Therapeutic Hypothermia Protocol. *Crit Care Med*, 37 (7): 279-284.

17. Ling, Y., Li, X., Gao, X. (2012) Intensive Versus Conventional Glucose Control İn Critically İll Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Intern Med*, 23 (6):564-574.

18. Mackenney, J., Soar J. (2013) Cardiopulmonary Resuscitation and Post-Resuscitation Care. *Anaesth Intensive Care*, 14 (1): 15-18.

19. Mert, E., Uysal, Y., Soyal, F. M. (2017) Birinci Basamakta Acillere Yaklaşım Arrest Yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 9 (6): 34-39.

20. Nolan J.P, Soar J, Cariou A, Cronberg T, at al. (2015). European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation,* 95: 202–222.

21. Özel, G., Özel, B.A., Özcan, C. (2018) Paramedik. Kardiyopulmoner Resisütasyon TYD. Güneş Tıp Kitapevleri, 194- 204.

22. Resuscitation Care Guideline, (2015). https://cprguidelines.eu/ Erişim trh.15.10.2020.

23. Roberts, B.W., Kilgannon, H., Chansky, M.E., Mittal, N., Wooden, J., Parrillo, J.E., Trzeciak, S. (2013) Multiple Organ Dysfunction After Return of Spontaneous Circulation In Postcardiac Arrest Syndrome. *Crit Care Med*: 41(6):1492-501.

24. Safar P. (1985). Effects of The Postresuscitation Syndrome on Cerebral Recovery From Cardiac Arrest. *Crit Care Med,* 13(11):932-935.

25. Sandroni C, D'Arrigo S. (2014). Management of Oxygen And Carbon Dioxide Pressure After Cardiac Arrest. *Minerva Anestesiol*: 80 (10):1105-114.

26. Sansoy. V. (2011). CPR ve ECC için 2010 Amerikan Kalp Derneği (AHA) Kılavuzunda Öne Çıkan Noktalar. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 39 (2):7-34.

27. T.C Sağlık Bakanlığı , 19 Nisan 2011 Hemşirelik Yönetmeliği: S: 27910 https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110419-5.htm. Erişim trh.15.10.2020.

28. Tisherman, S.A., Sterz, F. (2005).Therapeutic Hypothermia. 119-130.

29. Topçuoğlu, M.A. (2008) Kardiyopulmoner Arrestte Serebral Koruma. *Yoğun Bakım Dergisi*, 8 (1):22-43

30. Topjian, A. A., Berg, R.A, Taccone, F.S. (2015) Haemodynamic and Ventilator Management in Patients Following Cardiac Arrest. *Curr Opin Crit Care*, 21 (3): 195-201.

31. Uslu, Y., , Korkmaz, F.D. (2015) Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sonrası Hasta Yönetimi. *Turk Soc Cardiol Turkish Journal of Cardiovascular Nursing*, 6 (10): 99-111.

32. Uysal. H. (2010). Cardiac Arrest and Nursing Care. *Turk J Card Nur,* 1 (1): 19-27.

33. Werling, M, Thor´en A.B., Axelsson, C., Herlitz, J. (2007). Treatment and Outcome in Post-Resuscitation Care After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest When A Modern Therapeutic Approach Was İntroduced. *Resuscitation,* 73: 40-45.

34. Wijdicks E.F.M., Hijdra, A., Young, G.B., Bassetti. C.L., Wiebe, S. (2006). Practice Parameter: Prediction of Outcome in Comatose Survivors After Cardiopulmonary Resuscitation (An Evidencebased Review) Report of The Quality Standards Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology,* 67 (2):203-208.

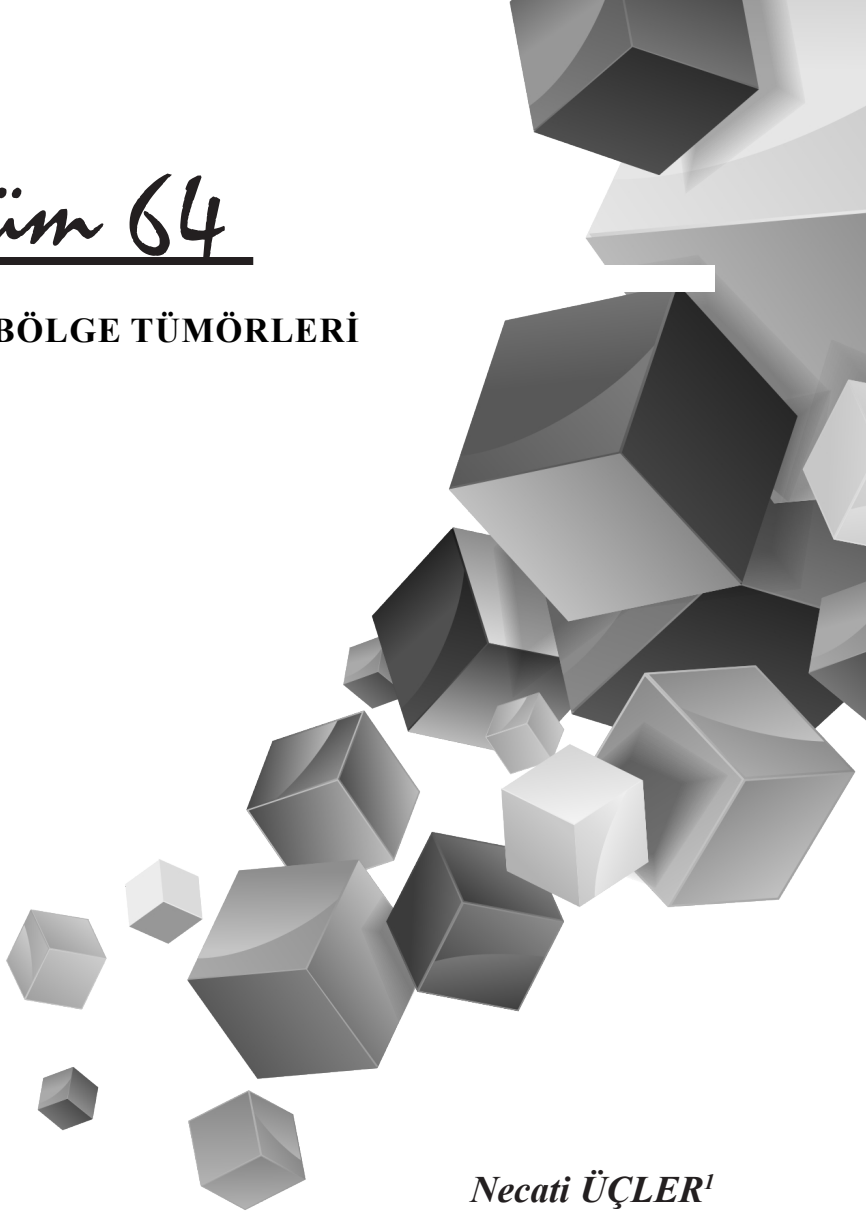
35. Winters, S., Wolf, K., Kettinger, S., Seif, E., Jones, J., Bacon-Baguley, T. (2013). Assessment of Risk Factors For Post-Rewarming Rebound Hyperthermia In Cardiac Arrest Patients Undergoing Therapeutic Hypothermia. . *Resuscitation*, 84 (9):1245- 249.

36. Woods, S.L., Froelicher, E.S., Motzer, S.A, Bridges, E.J. (2005). Cardiac Nursing: Sudden Cardiac Death And Cardiac Arrest. Fifth Edition, Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins, 689-754.

37. Yayık A.K., Aydemir, S. (2019) Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi (HSY) ve Hemşirelik Bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 23 (3): 202-209.

Bölüm 64

PİNEAL BÖLGE TÜMÖRLERİ



Necati ÜÇLER[1]

1 Dr. Öğr. Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakultesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye, ORCID ID: 0000-0002-0561-5819 Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakultesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana bilim Dalı, 02020, Adıyaman, Türkiye, necati_ucler@yahoo.com

1. Pineal bölge tümörleri

1.1 Giriş

Pineal bölge dorsal tarafta korpus kallozumun spleniyumu ve tela koroidea ile, ventralde quadrigeminal plate ve orta beyin tektumu ile, rostralde 3. ventrikülün posterior kısmı ve kaudalde serebllar vermiss ile çevrilidir (Ringertz N, et al 1954). Pineal bölgenin özelliklerinde birisi-de çok farklı lezyonların pineal bölgede bulunmasıdır. Bu bölgede 17'den fazla tümör yer almaktadır (Youssef AS, et al 2007). Germinomalar en sık tümörlerdir (Amerikan/Avrupa nüfusunda %21-44, Japon nüfusunda %43-70). Bunları astrositomlar, teratomlr ve pineoblastom takip eder (Oi S, Matsumoto S, 1992).

Germ hücreli tümörler (GHT), epandimomalar ve pineal hücre tümör-leri beyin omurilik sıvısı ile metaztaz yaparlar.

Bu bölge tümörleri çocuklarda (pediatrik beyin tümörlerinin %3-8) yetişkinlerde (% 1'den az) daha sık görülürler (Regis J, et al 1996). 18 yaşından küçük 36 hastada yapılan bir çalışmada 17 farklı histopatolojik tümör tüpleri tanımlanmıştır (Edwards MSB, et al, 1988). 11 germinom (en sık tümör), 7 astrositoma ve geriye hakan 18 hastada 15 farklı tümör görülmüştür (Edwards MSB, et al, 1988).

GHT ve pineal hücre tümörleri primer olarak çocukluk ve genç yetiş-kin dönemde gözükür. 40 yaş üstü pineal bölge tümörleri büyük ihtimalle meningioma ve gliom olabilmektedir (Youssef AS, et al 2007).

1.2 Klinik

Pineal bölge anatomisi nedeniyle bu bölge tümörleri neredeyse her zaman hidrosefali tipik bulgudur. Ayrıca bu bölge tümörleri baş ağrısı, kusma, letarji, hafız sorunları, bebeklerde anormal şekilde artış kafa çev-resi ve nöbet gibi semptom ve bulgulara neden olurlar. Parinaud's sendrom veya Silvian aqueduct sendromu bulunabilir. Prekoks puberte sinsititro-foblastik hücreli koriokarsinoma veya germinoma tümörleri olan erkek çocuklarda görülebilir (Hoffman HJ, et al, 1991).

Beyin omurilik sıvısı ile metaztazlar radikülopati veya miyelopati ya-pabilir.

1.3 Pineal tümörler

Pineositoma

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) derecesi I olan bu tümörler gangliositik farklılaşmış pleomorfik veya uniform hücrelerin pineositoma rozet oluşumlarından meydana gelirler. Yetişkinlerde görülürler. Pineal parankimal neoplazmların %20'sini oluştururlar ve sadece pineal bölgede yer alırlar. Hiçbir zaman dissemine veya infiltrasyon göstermezler (Louis DN, et

al 2016). 5 yıllık sağ kalım oranları yaklaşık %86-91 arasındadır (Fauchon F, et al, 2000).

Orta derece farklılaşmış pineal parenkimal tümör

Değişik biyolojik ve klinik davranışları vardır. Lobule veya yaprak şeklinde sıralanmış pineoblastomların daha fazla farklılaşmış şeklinde monomorfik silinidir hücrelerden oluşan, pineositoma ve pineoblastom arası orta derece malignensiye sahiptirler. Biyolojik özellikleri DSÖ II-III arasındadır. Histolojik kriterleri tam olarak tanımlanamamıştır. Ortalama yaş 41 civarında görülürler (Fauchon F, et al, 2000). Ki-67 endeksi değişken olup, 5 yıllık sağ kalımı %39-74 arasındadır (Fauchon F, et al, 2000).

Pineoblastoma

DSÖ greydi IV olup, malign şekilde farklılaşmış embriyonel pineal tümörlerdir. Küçük, immatur nöroepitelyal hücreleri yüksel nükleer-sitoplazma oranına sahip olup, hiperkromatik çekirdeğe sahiptir. Kİ-67 indeksi yüksektir (≥%20) (Louis DN, et al 2016). Pineal bezi tümörlerin yaklaşık %35'ini oluşturur. Diğer malign tümörlere göre daha gençlerde görülür (ortalama 17.8 yaş) (Hoffman HJ, et al, 1991). Klinik seyri agresifdir. Beyin omurilik sıvısı metaztazı yaygındır. Ortalama sağ kalımı ile ilgili veriler oldukça değişkendir (yeni yapılan çalışmada 4.1-8.7 yıl (10)), 5 yıllık sağ kalım ise %10-81 arasındadır (Louis DN, et al 2016).

Kötü prognoz faktörleri:

Hastalığın tanı anında yayılmış olması (pozitif beyin omurilik sıvısı sitolojisi ve/veya pozitif spinal MRG) (10),

• Genç hasta yaşı,

• Kısmi cerrahi rezeksiyon.

Radyoterapi cerrahiye yardımcı adjuvan tedavide yardımcı olabilmektedir.

1.4 Pineal bölgenin papiller tümörü

Patolojik olarak DSÖ greyd I veya II olarak sınıflandırılmaktadır. Sitokeratinlere özellikle immün reaktif olan, papiller ve solid alanları olan pineal bölgenin nöroepitelyal tümörüdür. Çocukları ve yetişkinleri etkilemektedir, ortamla görülme yaşı 35'dir. Biyolojik davranışı DSÖ greyd I-III arasından değişmekle birlikte, histolojik kriterleri tam olarak tanımlanmamıştır (Louis DN, et al 2016). Nüks sık görülsede, spinal yayılım nadirdir. 5-yıllık ve 10-yıllık sağ kalımı yaklaşık %73'dür.

1.5 Pineal bölge tümörlerinin tedavisi

Pineal bölge tümörlerinin optimal tedavi stratejisi tam olarak belirlenmemiştir. "Test dozu radyosyonu" uygulaması zamanla azalsada hala

kullanılmaktadır. Bu test dozu tedavisinin mantığı, eğer pineal bölge tümörü homojen şekilde kontrast tutar ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) klasik germinom görüntüsü varsa, 5Gy tek doz radyosyonu verilir ve sonrası tümör küçülürse, hastanın tedavisi cerrahi uygulanmadan devam edilir. Bu yöntem bening ve radyoresistant tümörlere uygulanması faydasızdır (Regis J, et al 1996). "Test-dozu radyoterapi" MRG'de benig teratom veya epidormoid kist görünümü olan tümörlerden şüphelenildiğinde uygulanılmamamılırıdır. Pineal bölge tümörlerinin %36-50'isi benign veya redyoresiztant olması nedeniyle, bu yötem ayrıcı tanıda yardımcı olup, cerrahi gerektiren hastaların belirlenmesinede yardımcı olabilir (Oi S, et al, 1998).

Tedavi önerileri

1. Beyin omurilik sıvısı ile metastaz olup olmadığını değerlendirmek için servikal, torakal ve lomber omurganın MRG ile değerlendirilmesi,

2. GHT markırlarının gönderilmesi (beta-hCG, AFP, PLAP). Bu markırlar yardımcı olsada, tanı için tam olarak yeterli değildir: eğer GHT markırları negatifse, bu pineal hücre tümörü olabilir veya markırları negatif GHT olabilir. Eğer pozitifse: miks hücre-tip tümörde olabilir (Oi S, et al, 1998).:

a. Serum,

b. Beyin omurilik sıvısı (eğer güvenli şekilde elde edilebiliyorsa; LP obstrüktif hidrosefali ve büyük intrakranyal kitlelerde kontraendikedir; beyin omurilik sıvısı eksternal ventriküler drenaj (EVD) ile elde edilebilinir).

3. Pineal bölgede histoloji elde etmek için:

a. Eğer hidrosefali varsa: transventriküler,

b. Hidrosefali yoksa:

• Açık biyopsi,

• Sterotaktik biyopsi

4. Markırlar ve histolojiye göre

a. Germinoma ise: radyoterapi ve kemoterapi,

b. Diğer tümörlerde ise: cerrahi rezeksiyon ve adjuvan terapi.

Hidrosefali: Pineal tümörlerde akut olarak karşımıza çıkabilen hidrosefalinin ilk müdahalesinde EVD sistemi takılabilinir. EVD beyin omurilik sıvısının miktarını kontrol etmemize yardımcı olurken, nadir bir durumda olsa tümörün ventrüküloperitoenal şant (VPŞ) ile peritona yayılmasınıda engeller (Berger MS, et al, 1991). VPŞ gereksinimi bu hastaların

%90'nında gerekmektedir (Berger MS, et al, 1991). Ventriküler giriş ya EVD yada Frazier burr-hole girişinden sağlanabilir.

Sterotaktik cerrahi yaklaşım: biyopsi amaçlı veya semptomatik pineal bölge kistlerini tedavi etmek için kullanılabilinir (Stern JD,et al 1993), Musolino A, et al 1993). Pineal bölgede vasküler yapıların fazla olması ve tümörün normam anatomiyi bozması nedeniyle ağır komplikasyonlarla karşılaşılabilinir. Sterotaktik biyopside komplikasyon oranları yaklaşık %1.3 mortalite, %7 morbidite, ve 370 hastada bir tümörün yayılması görülmüştür (Regis J, et al 1996). Ayrıca tanı oranı %94'dür (Regis J, et al 1996).

1.6 Cerrahi tedavi

Bazı yazarlar, germinomlar hariç (radyoterapi ile tedavi edilirler) diğer tümörlerin açık cerrahi rezeksiyonla yapılmasını önerirken (Kelly PJ, 1996). Bazıları ise tümörlerin sadece %25'ine yapılması gerektiğini önermektedirler (Regis J, et al 1996). Bu tümörler:

1. Radyorezistan (örneğin, malign non-germinom GHT): pineal tümörlerin %35-50'sini oluştururlar.

2. Benign (örneğin, meningiom ve teratomlar),

3. İyi kapsüllü olanlar,

4. Metaztaz yapmamı malign GHT

5. Pineositoma

Seçenekler

1. Direk cerrahi: biyopsi için yeterli miktarda doku örnği alınmasını sağlar. Benign lezyonlar için kesin tedavi edici özelliği vardır.

2. Biyopsi yapıldıktan sonra adjuvan terapi uygulama: malign ve germinomatoz GHT ve malignensiler için tercih edilen yöntemdir.

Cerrahi mortalite %5-10 arasındadır (Regis J, et al 1996). Postoperatif komplikasyonlar görme alanı sorunları, epidural sıvı birikimi, enfeksiyon ve serebellar ataksidir.

KAYNAKLAR

Ringertz N, Nordenstam H, Flyger G. Tumors of the Pineal Region. J Neuropathol Exp Neurol. 1954; 13: 540–561

Youssef AS, Keller JT, van Loveren HR. Novel application of computer-assisted cisternal endoscopy for the biopsy of pineal region tumors: cadaveric study. Acta Neurochir (Wien). 2007; 149:399–406

Oi S, Matsumoto S. Controversy pertaining to therapeutic modalities for tumors of the pineal region: a worldwide survey of different patient populations. Childs Nerv Syst. 1992; 8:332–336

Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, et al. Pineal Region Tumors and the Role of Stereotactic Biopsy: Review of the Mortality, Morbidity, and Diagnostic Rates in 370 Cases. Neurosurgery. 1996; 39:907–914

Edwards MSB, Hudgins RJ, Wilson CB, et al. Pineal Region Tumors in Children. J Neurosurg. 1988; 68: 689–697

Hoffman HJ, Ostubo H, Hendrick EB, et al. Intracranial Germ-Cell Tumors in Children. J Neurosurg. 1991; 74:545–551

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon, France 2016

Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46:959– 968

Oi S, Matsuzawa K, Choi JU, et al. Identical characteristics of the patient populations with pineal region tumors in Japan and in Korea and therapeutic modalities. Childs Nerv Syst. 1998; 14:36–40

Berger MS, Baumeister B, Geyer JR, et al. The Risks of Metastases from Shunting in Children with Primary Central Nervous System Tumors. J Neurosurg. 1991; 74:872–877

Stern JD, Ross DA. Stereotactic Management of Benign Pineal Region Cysts: Report of Two Cases. Neurosurgery. 1993; 32:310–314

Musolino A, Cambria S, Rizzo G, et al. Symptomatic Cysts of the Pineal Gland: Stereotactic Diagnosis and Treatment of Two Cases and Review of the Literature. Neurosurgery. 1993; 32:315–321

Kelly PJ. Comment on Regis J, et al.: Pineal Region Tumors and the Role of Stereotactic Biopsy: Review of the Mortality, Morbidity, and Diagnostic Rates in 370 Cases. Neurosurgery. 1996; 39:912–913